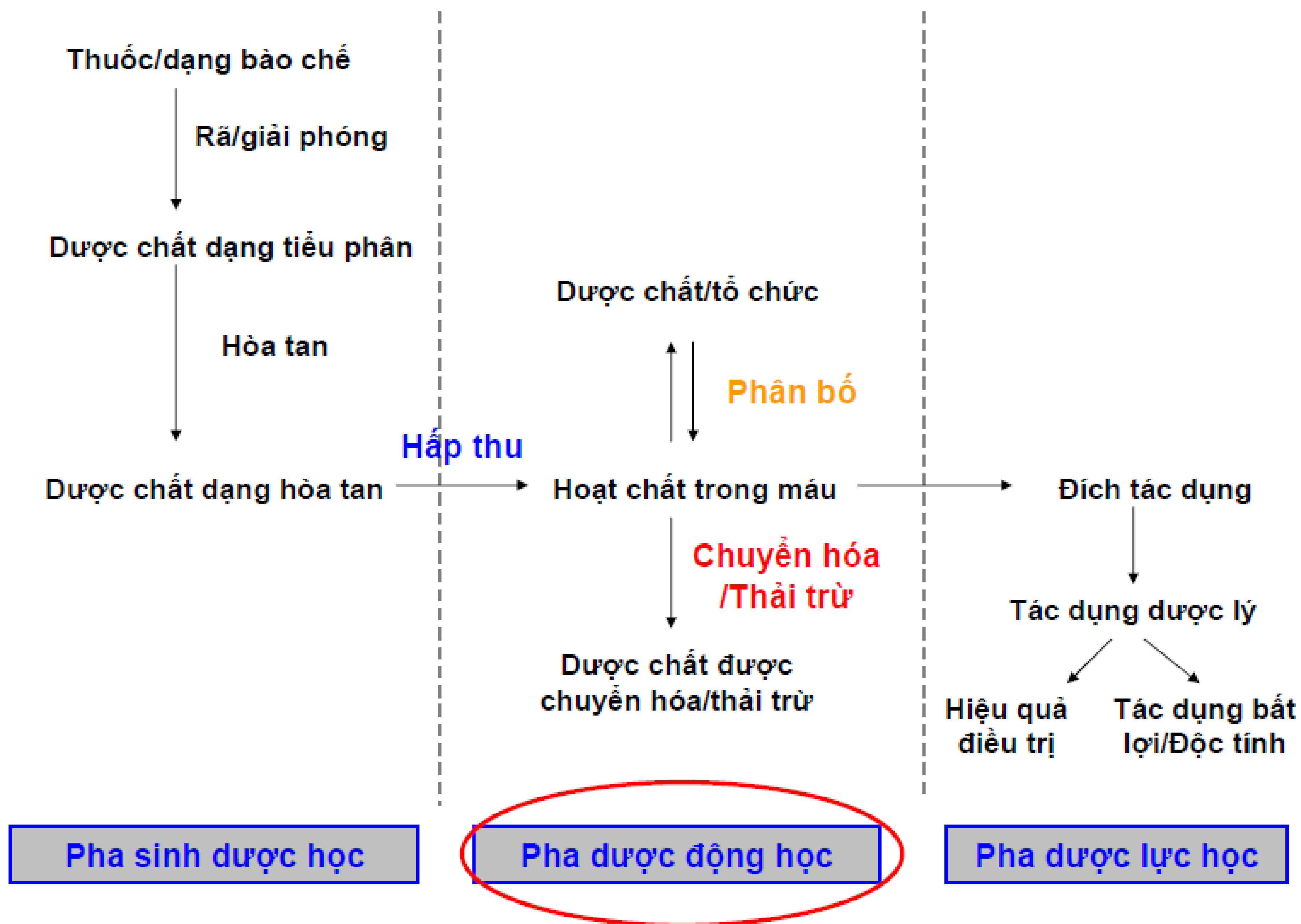
DƯỢC ĐỘNG HỌC (Pharmacokinetic)

Nguyễn Thu Hằng
BM Dược lực- ĐH Dược HN



Thuốc/dạng bào chế
Rã/giải phóng
Dược chất dạng tiểu phân
Hòa tan
Dược chất dạng hòa tan
Hấp thu
Dược chất/tổ chức
Phân bố
Hoạt chất trong máu
Chuyển hóa
/Thải trừ
Dược chất được
chuyển hóa/thải trừ
Đích tác dụng
Tác dụng dược lý
Hiệu quả
điều trị
Tác dụng bất
lợi/Độc tính
Pha sinh dược học
Pha dược động học
Pha dược lực học

DƯỢC ĐỘNG HỌC

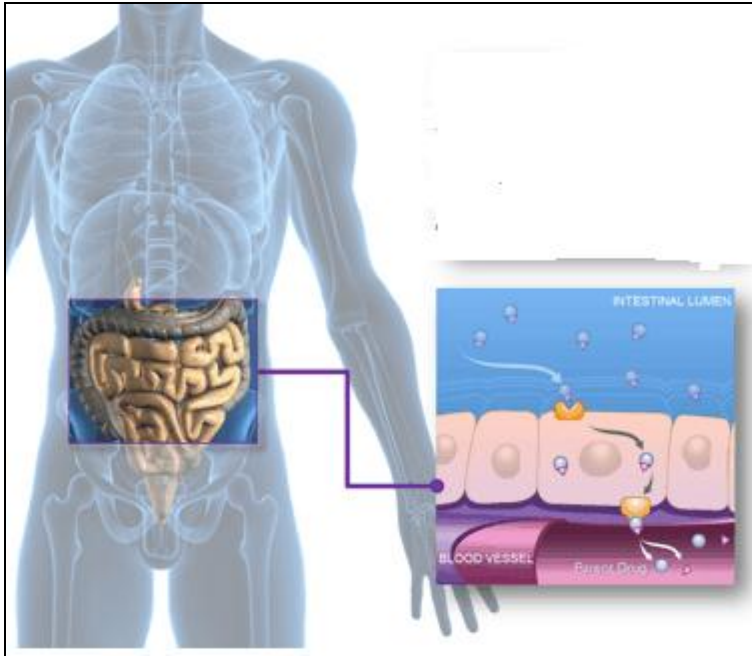
1. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học
2. Hấp thu
3. Phân bố
4. Chuyển hóa
5. Thải trừ

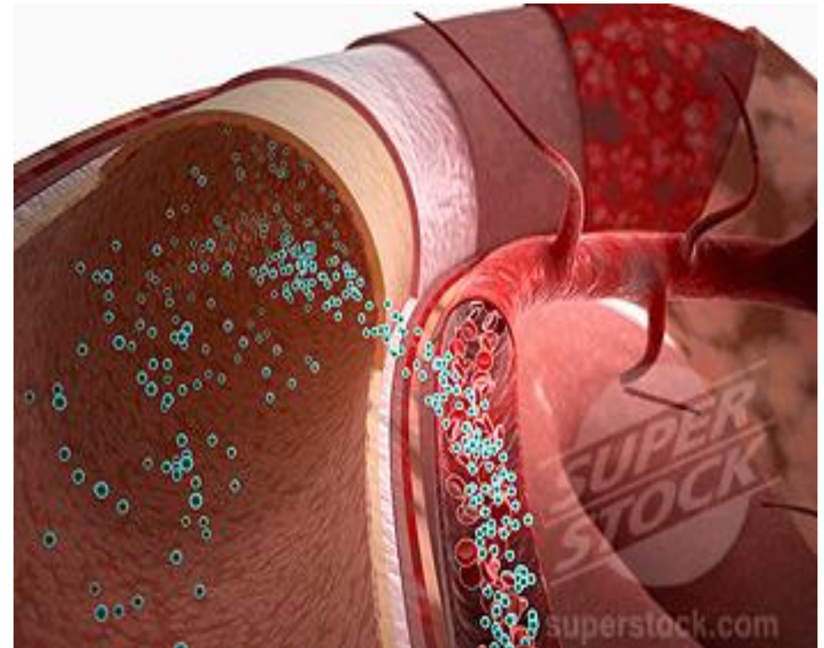
MỤC TIÊU HỌC TẬP

PHẦN VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG

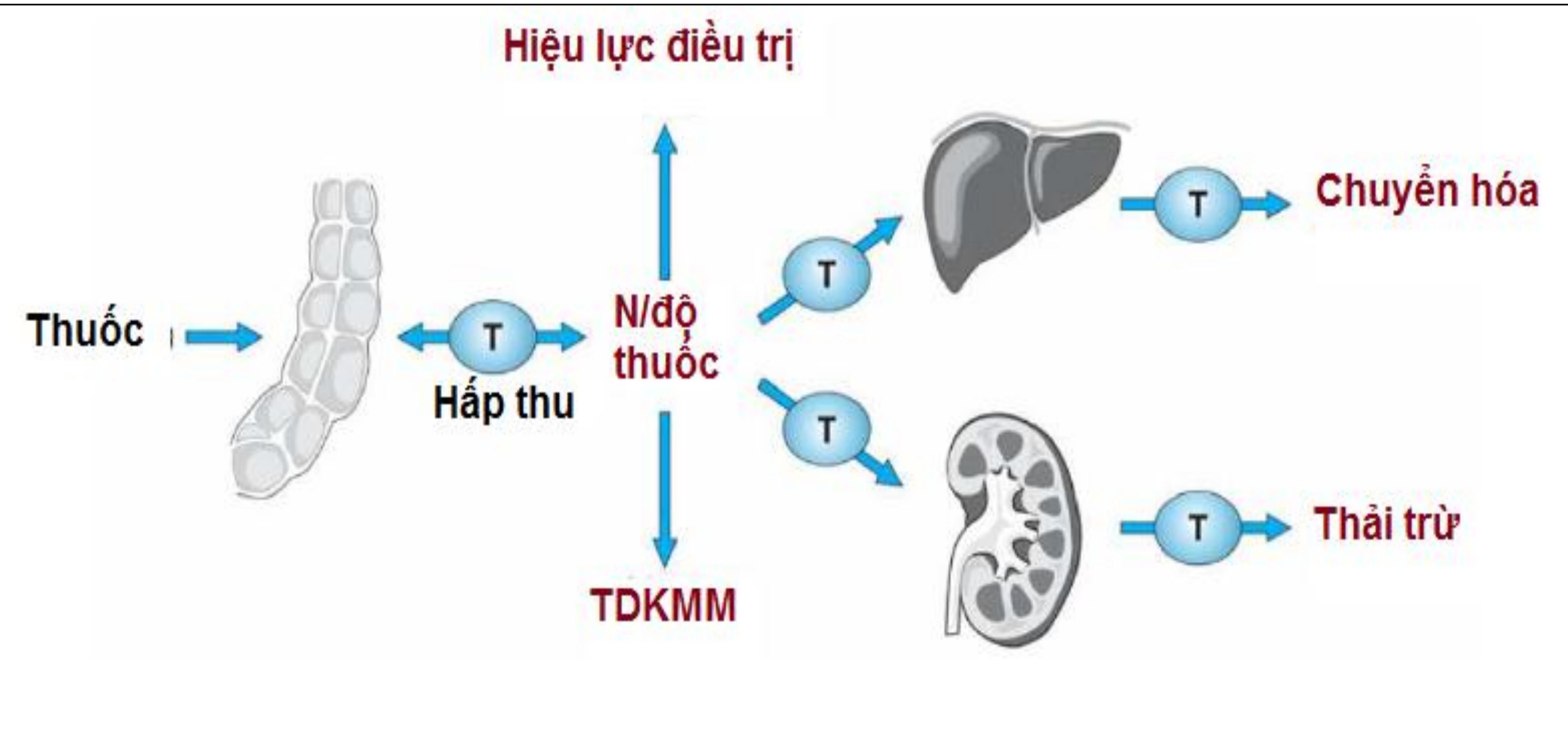
1. Kể tên & trình bày được đặc điểm của 4 phương thức vận chuyển thuốc qua màng sinh học.
2. Phân tích các điều kiện cần thiết để 1 thuốc có thể qua được màng sinh học

VAI TRÒ MÀNG SINH HỌC TRONG CÁC QUÁ TRÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC





VAI TRÒ MÀNG SINH HỌC TRONG CÁC QUÁ TRÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC



ĐẶC TÍNH MÀNG SINH HỌC- CẤU TRÚC MÀNG

Extracellular fluid

Protein channel

Glycoprotein

Carbohydrate moiety

Cholesterol

Phospholipid

Glycolipid

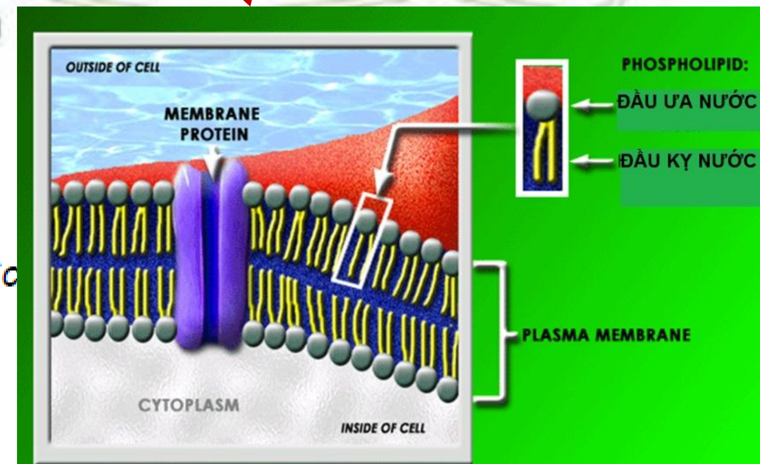
Peripheral protein

Transmembrane protein

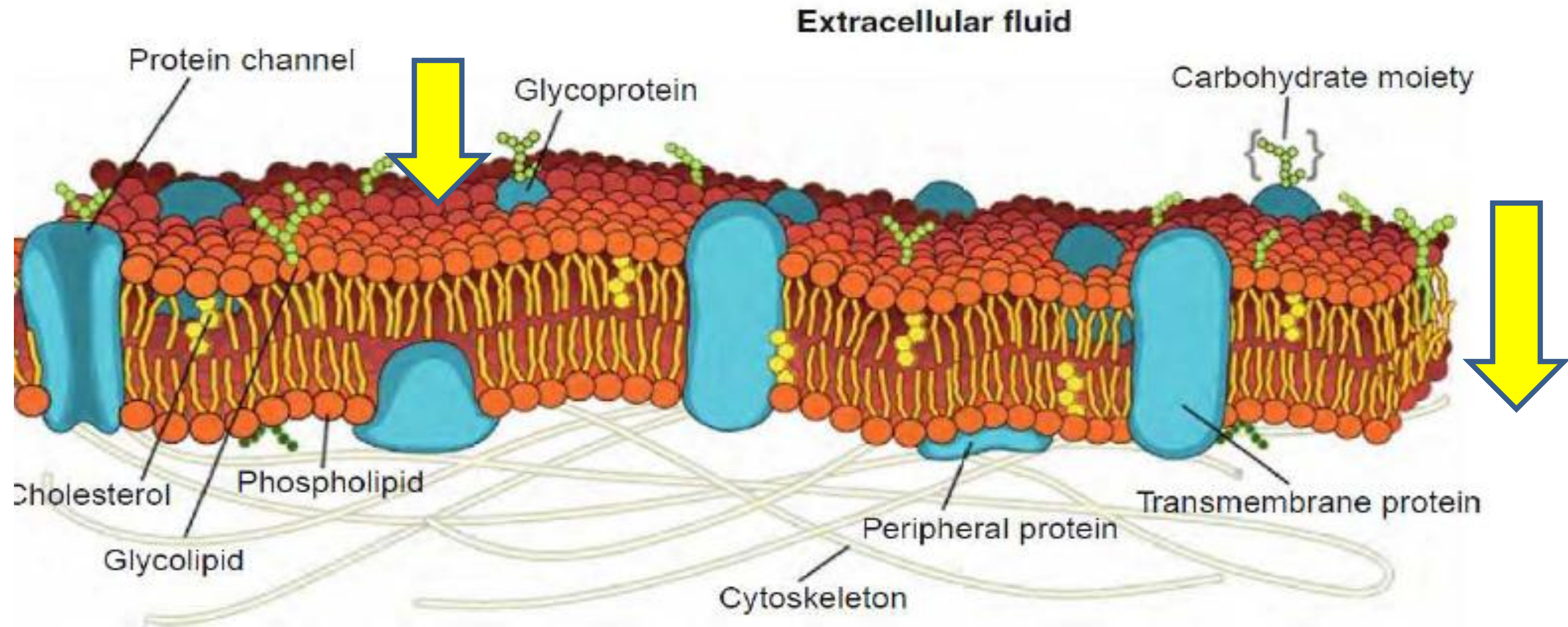
Cytoskeleton

Cytoplasm

Mô hình khảm lỏng theo Singer và Nicholson (*Sc*



LÀM THẾ NÀO ĐỂ MỘT THUỐC CÓ THỂ QUA MÀNG?

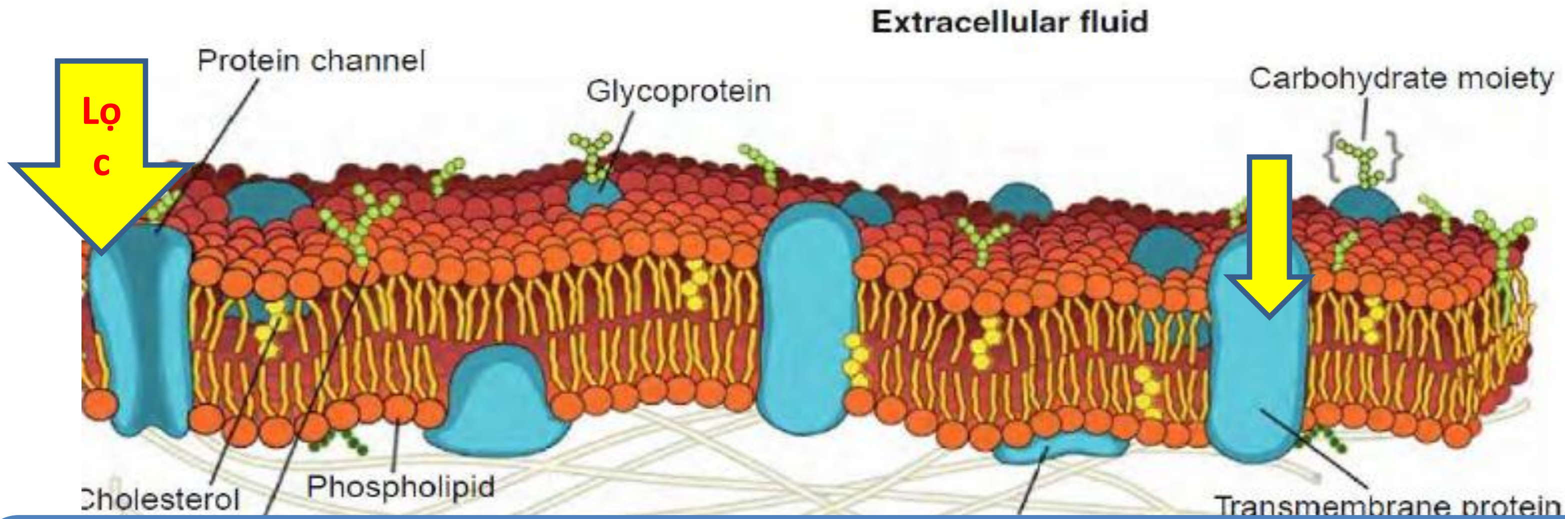


1. Thuốc phải tiếp cận được màng => thuốc phải tan /nước

2. Thuốc phải qua được lớp phospholipid kép => thuốc phải tan/lipid

=> thuốc có hệ số phân bố lipid/nước thích hợp, thuốc có đặc tính này sẽ tự thấm qua màng (**khuyêch tán thụ động**)

LÀM THẾ NÀO ĐỂ MỘT THUỐC CÓ THỂ QUA MÀNG?

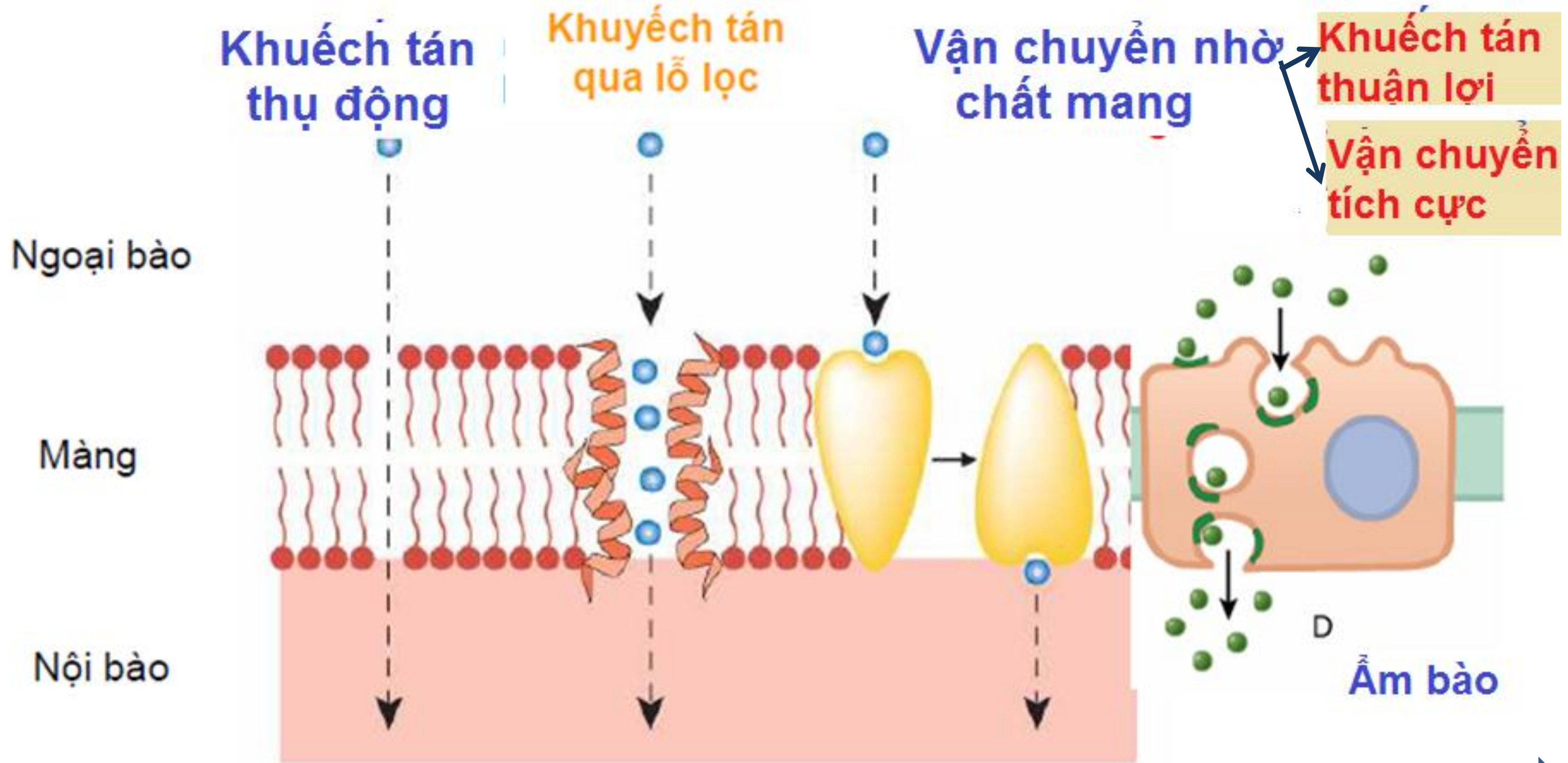


Nếu không có đặc tính trên thuốc cần có hệ vận chuyển đặc biệt thông qua các protein trên màng

3. Thuốc tan/nước, kích thước < đường kính kênh: **lọc**

4. Các thuốc còn lại muốn qua cần gắn protein vận chuyển (chất mang): **vận chuyển nhờ chất mang**

CÁC PHƯƠNG THỨC VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG



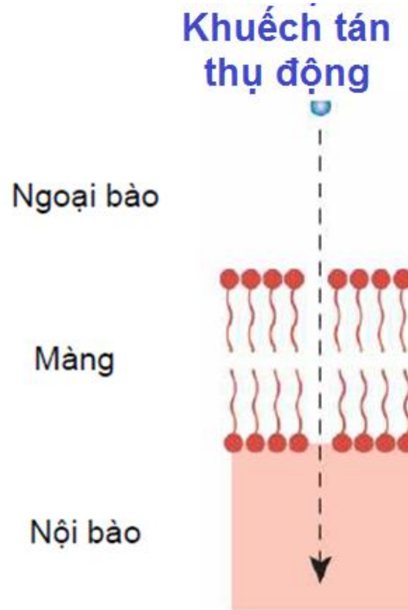
Thuốc có hệ số phân bố dầu/nước phù hơn

Thuốc tan/H_2O, MW<100

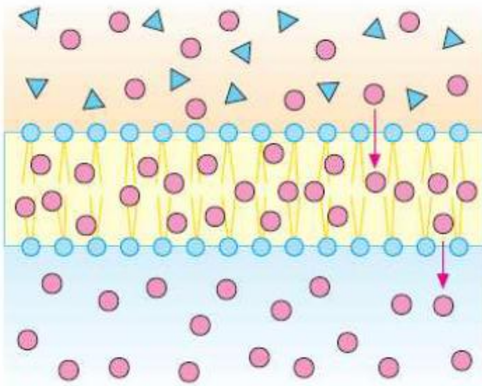
Thuốc có ái lực với chất mang

Thuốc ở dạng rắn v giọt dầu

CÁC PHƯƠNG THỨC VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG- KHUYÊCH TÁN THỤ ĐỘNG



- **Cơ chế vận chuyển chính**
- **Đặc điểm**
  - ❖ Theo gradient nồng độ
  - ❖ Không cần năng lượng
  - ❖ Không đặc hiệu
  - ❖ Không bão hòa
  - ❖ Không cạnh tranh



Điều kiện tiên quyết với dược chất

- Hệ số cân bằng lipid/nước phù hợp
  - Ở dạng hòa tan
  - Tan trong lipid
- Ở dạng tự do không liên kết protein
- Dạng không ion hóa ở pH môi trường => vai trò của pH, pKa

CÁC PHƯƠNG THỨC VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG- KHUYÊCH TÁN THỤ ĐỘNG

Độ ion hóa

- Đối với một acid yếu:

$$pKa = pH + \log \frac{[HA]}{[A\ ]}$$

- Đối với một base yếu:

$$pKa = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B\ ]}$$

- Phương trình Henderson–Hasselbach

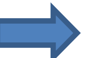
[HA]: nồng độ thuốc dạng phân tử

[A]: nđộ thuốc dạng ion

[B] :nồng độ thuốc dạng phân tử

[BH]: nđộ thuốc dạng ion

Itraconazol là một base yếu có pKa = 3,8. Tính tỷ lệ thuốc ở dạng ion hóa : (1) trong dạ dày khi pH = 1,8 và (2) trong máu (pH = 7,4).



VAI TRÒ CỦA pKa CỦA DƯỢC CHẤT VÀ pH tại vị trí hấp thu

Vai trò của pKa của dược chất và pH tại vị trí hấp thu

Phương trình Handerson - Hasselbalch



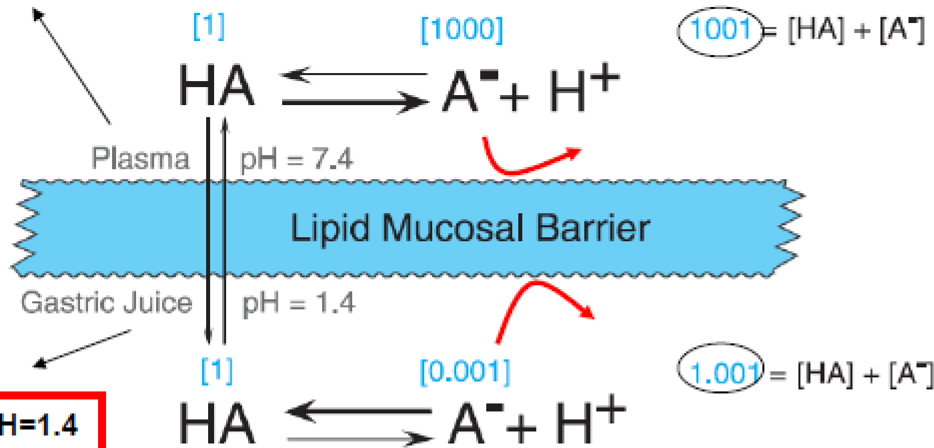


$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH = pK_a + \log\frac{[B]}{[BH^+]}$$

pH=7.4

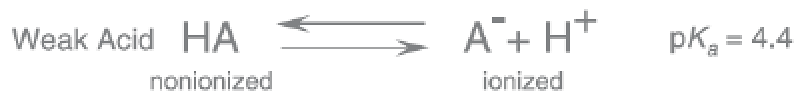
Máu



Dạ dày

pH=1.4

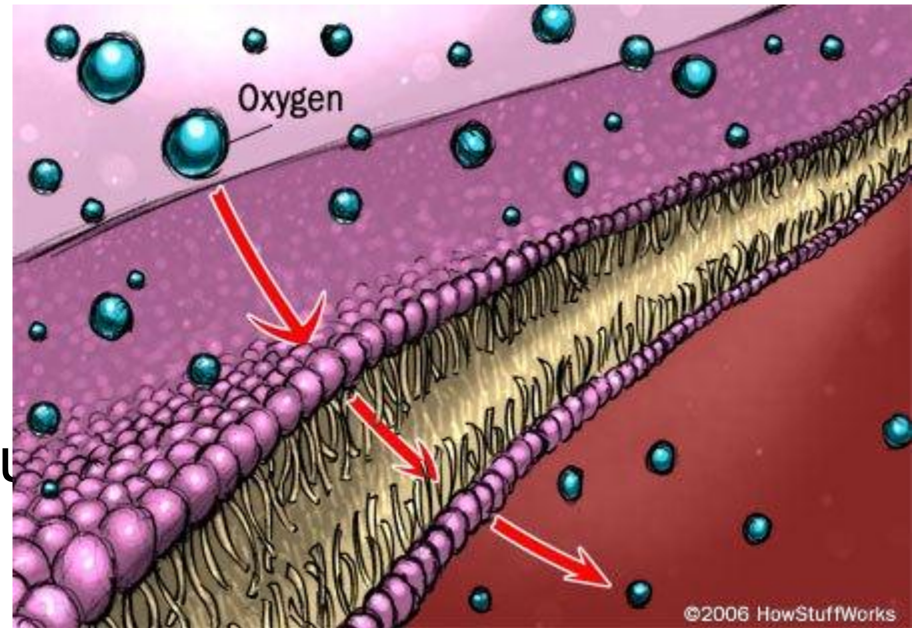
pK_a = 4.4



[ion hóa]/[không ion hóa] → dạng hấp thu

Khuyếch tán thụ động qua màng: Định luật Fick

$$\frac{dQ}{dt} = \left(\frac{KDS}{e} \right) (C_1 - C_2)$$



dQ/dt: biến thiên lượng thuốc khu
thời gian

D: hệ số khuyếch tán: phụ thuộc kích thước, tính tan/lipid của thuốc và độ nhớt của mt khuyech tán

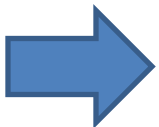
K: hệ số phân bố lipid/nước của dược chất

S: diện tích bề mặt màng

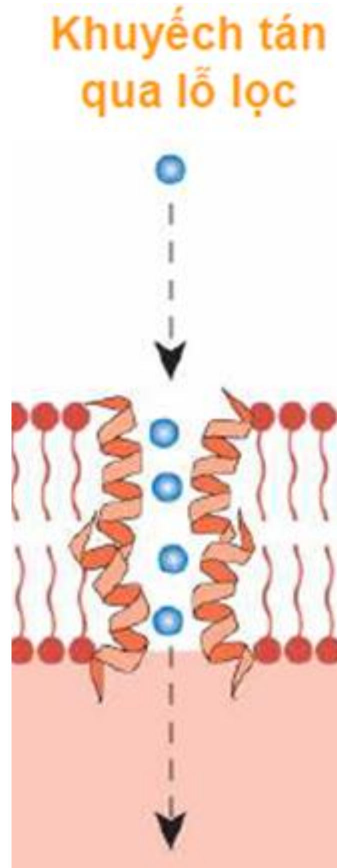
e: bề dày của màng



Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng qua màng theo cơ chế khuyêch tán thụ động?

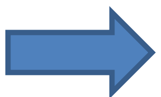


CÁC PHƯƠNG THỨC VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG- LỌC



Điều kiện:
- Thuốc tan/nước
- Kích thước nhỏ (MW<100)

Khả năng qua màng phụ thuộc
- Kích thước phân tử thuốc
- Áp lực lọc
- Kích thước lỗ màng

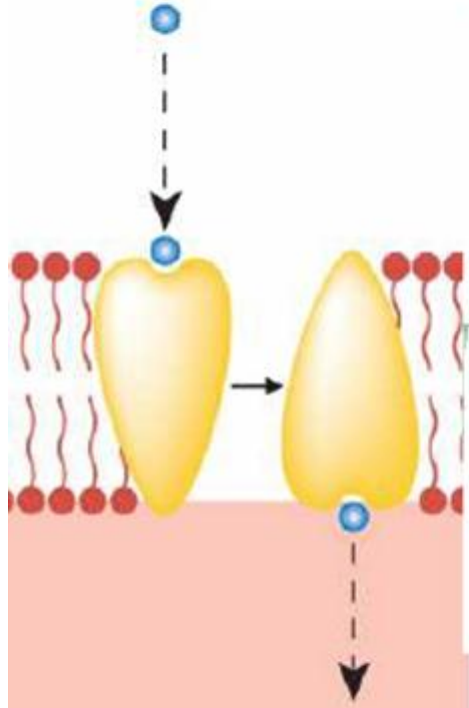


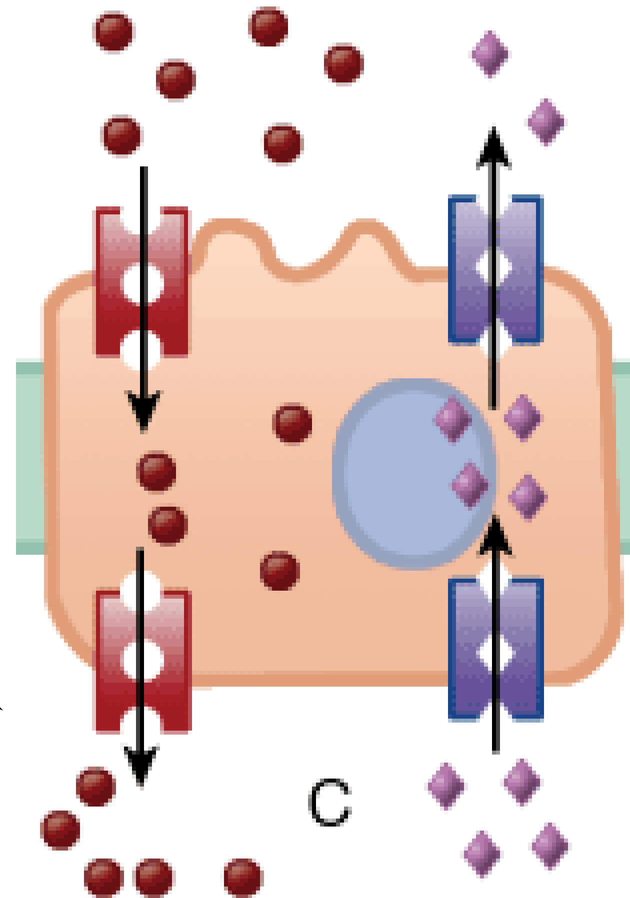
PHƯƠNG THỨC VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG- VẬN CHUYỂN NHỜ CHẤT MANG

Vận chuyển nhờ chất mang

Khuếch tán thuận lợi

Vận chuyển tích cực





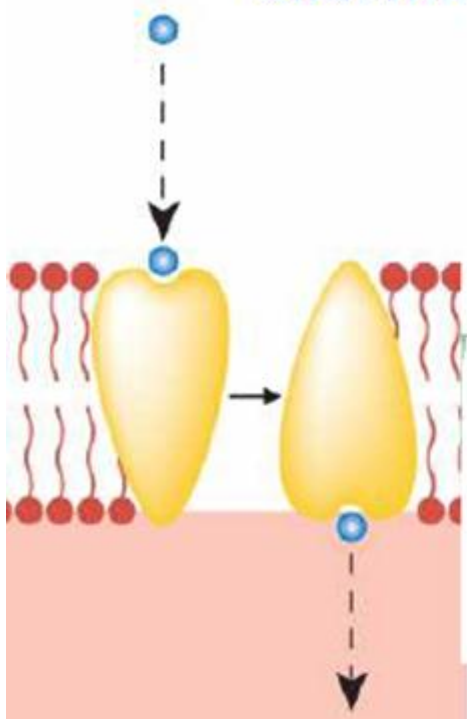
Chất mang đóng vai trò vận chuyển xuyên màng 2 chiều: ngoại bào → nội bào; nội bào → ngoại bào

PHƯƠNG THỨC VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG- VẬN CHUYỂN NHỜ CHẤT MANG

Vận chuyển nhờ chất mang

Khuếch tán thuận lợi

Vận chuyển tích cực



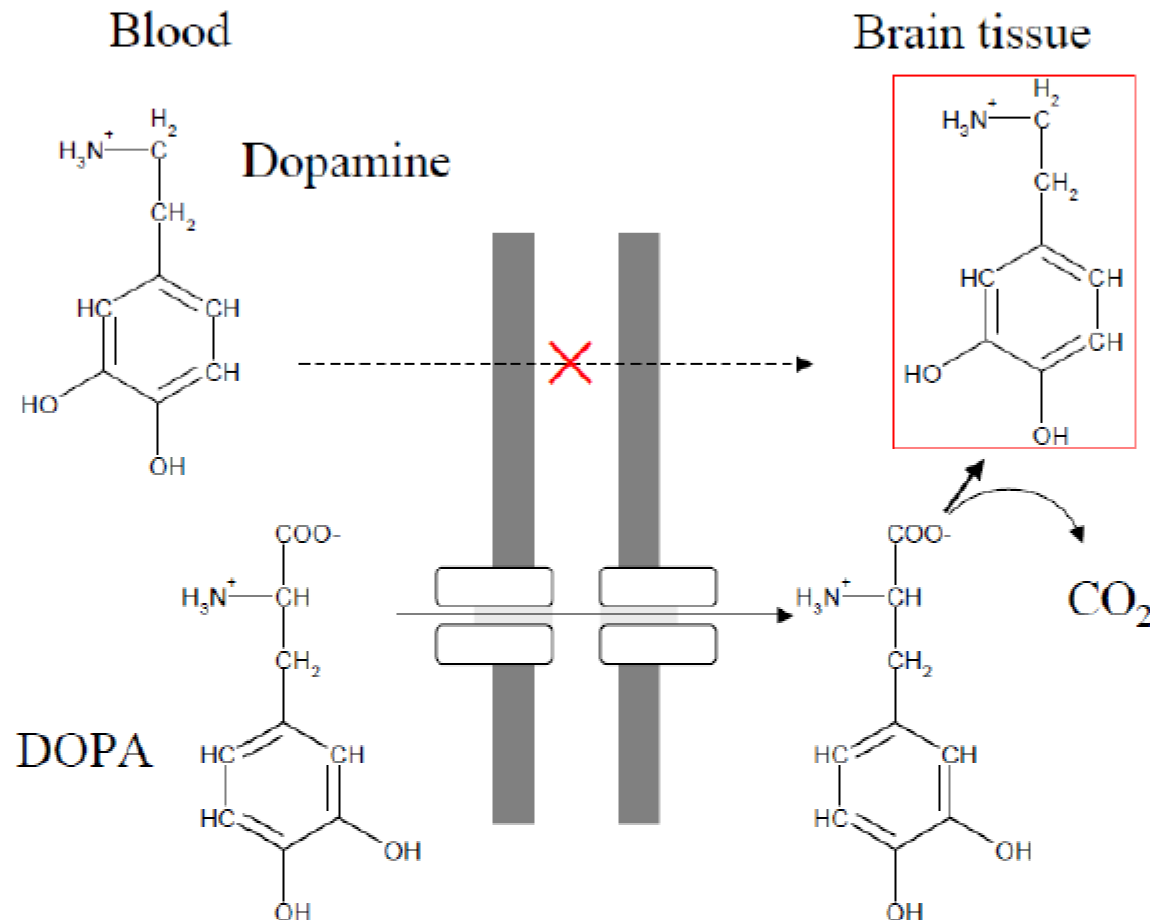
Đặc tính:
- Đặc hiệu: vd Fe
- Cạnh tranh:
- Bão hòa

Khuyếch tán thuận lợi	Vận chuyển tích cực
Thuận gradient C	Ngược gradient C
Ko cần năng lượng	Cần năng lượng
Vd: Vitamin B12	Levodopa

PHƯƠNG THỨC VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG- VẬN CHUYỂN NHỜ CHẤT MANG

Cơ chế vận chuyển qua màng tế bào

Vận chuyển nhờ chất mang: ví dụ vận chuyển L - Dopa qua hàng rào máu não



PHƯƠNG THỨC VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG- VẬN CHUYỂN NHỜ CHẤT MANG

Vận chuyển nhờ chất mang: vai trò quan trọng trong ADME

Small intestine: absorption
Liver: hepatobiliary transport
Kidney: tubular secretion
Brain capillaries: barrier function

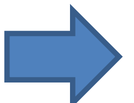
ABC SLC ATP
Blood

Hấp thu tại ruột

Chuyển hóa tại gan

Thải trừ qua ống thận

Phân bố qua hàng rào máu - não



Cơ chế vận chuyển qua màng tế bào

Vận chuyển nhờ chất mang: ví dụ các hệ vận chuyển dược chất tại niêm mạc ruột

Chất mang	Thuốc
Amino acid	Gabapentin, methyldopa, baclofen, L-dopa
Oligopeptid	Cefadroxil, cephradin, cephalexin, cefixim, captopril
PgP efflux	Cyclosporin A, digoxin, morphin, indinavir, verapamil
Acid monocarboxylic	Acid salicylic, acid benzoic, pravastatin

QUÁ TRÌNH HẤP THU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

PHẦN HẤP THU

1. Trình bày được đặc điểm hấp thu tại niêm mạc ruột non, trực tràng, niêm mạc dưới lưỡi, qua đường tiêm bắp và tiêm dưới da. Phân tích được ưu điểm và hạn chế của các đường đưa thuốc nói trên.

2.Trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu thuốc qua đường uống

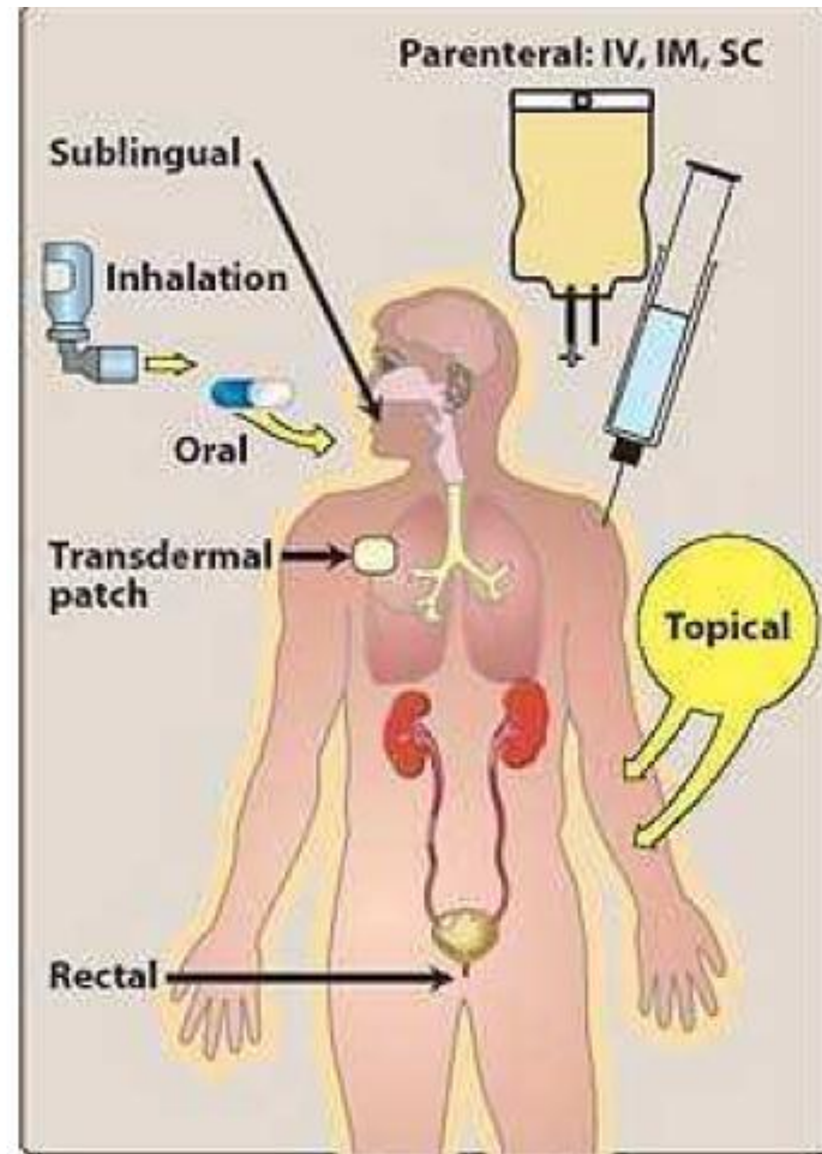
3. Trình bày được khái niệm, công thức tính, phân loại (với SKD) và ý nghĩa của sinh khả dụng và các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng. Tính toán được các thông số dược động học cơ bản

HẤP THU

- Là sự <u>xâm nhập</u> của thuốc từ nơi đưa thuốc vào vòng <u>tuần hoàn</u> chung của cơ thể.

Các đường đưa thuốc vào cơ thể:

- Đường uống
- Đường tiêm
- Một số đường khác



HẤP THU

Đường tiêu hóa

Đường uống
Đặt dưới lưỡi
Đặt trực tràng

Đường ngoài tiêu hóa

Tiêm tĩnh mạch
Tiêm bắp
Tiêm dưới da

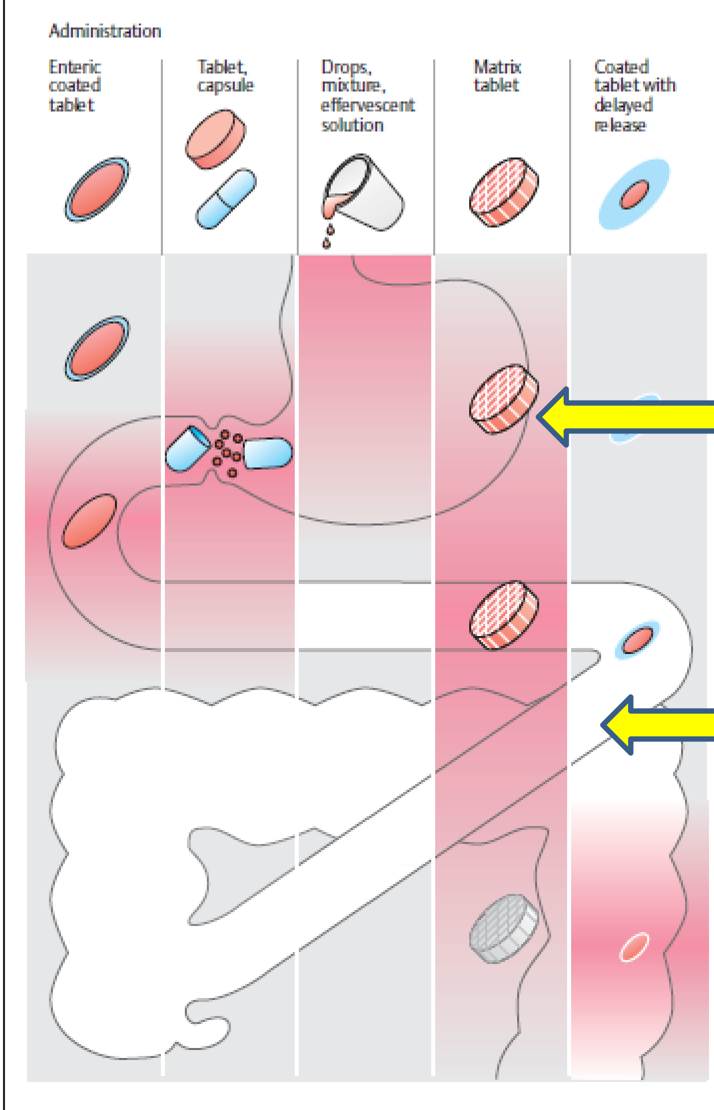
Thuốc chỉ thể hiện tác dụng sau khi được hấp thu (cần hấp thu)

Đường tại chỗ

Nhỏ mắt, bôi ngoài da, hít, tiêm trong khớp, nhỏ mũi

Thuốc thể hiện td trước khi được hấp thu (ko cần hấp thu)

HẤP THU THUỐC QUA ĐƯỜNG UỐNG



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

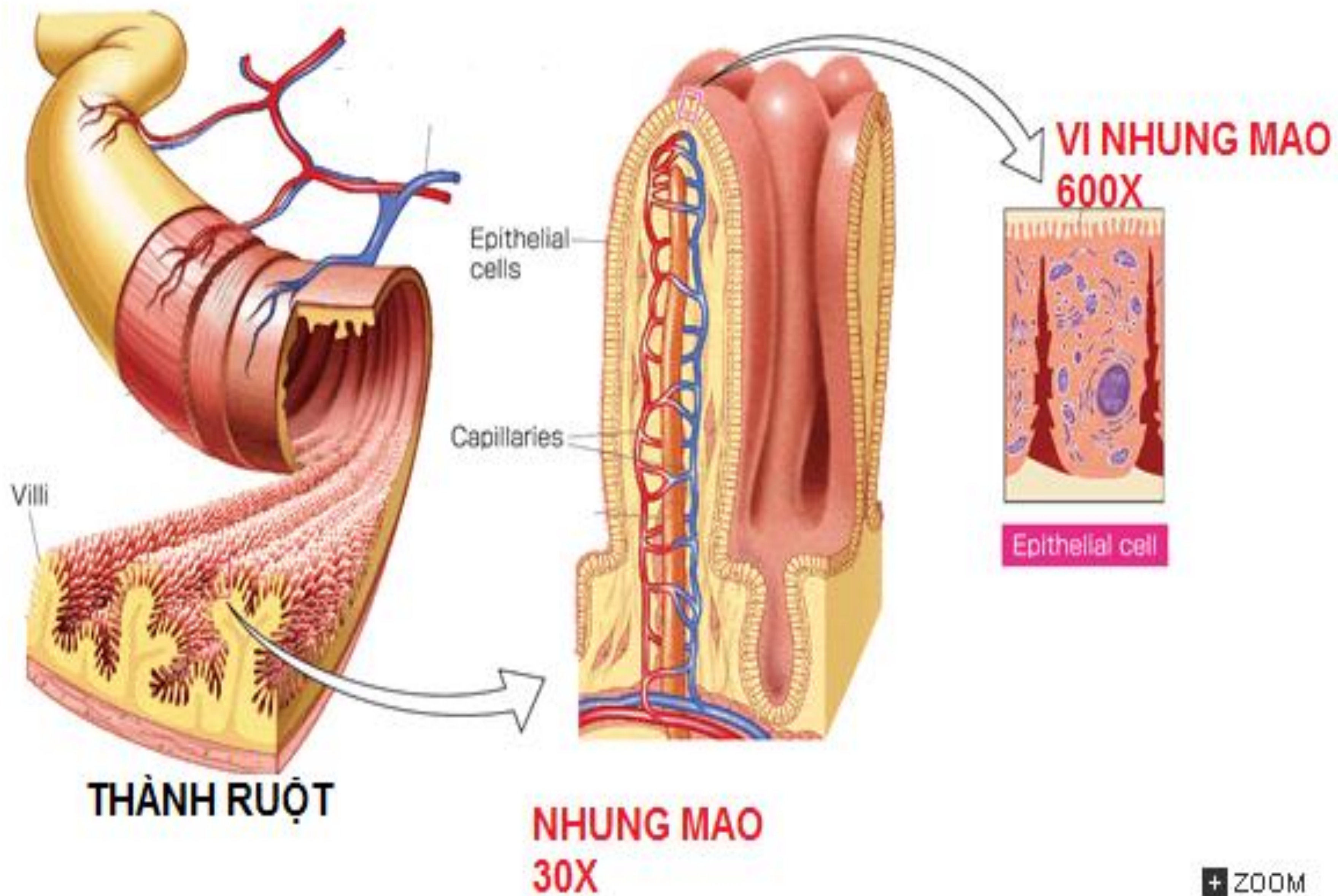
Các vị trí thuốc có thể được hấp thu

Dạ dày: thuốc được hấp thu theo cơ chế khuyếch tán thụ động, pH =1-3 => chỉ thuốc có bản chất acid mới được hấp thu

- Thuốc ít được hấp thu tại dạ dày do thời gian lưu ngắn, diện tích tiếp xúc ít, tốc độ tưới máu ít

Ruột non: là nơi hấp thu thuốc chủ yếu do

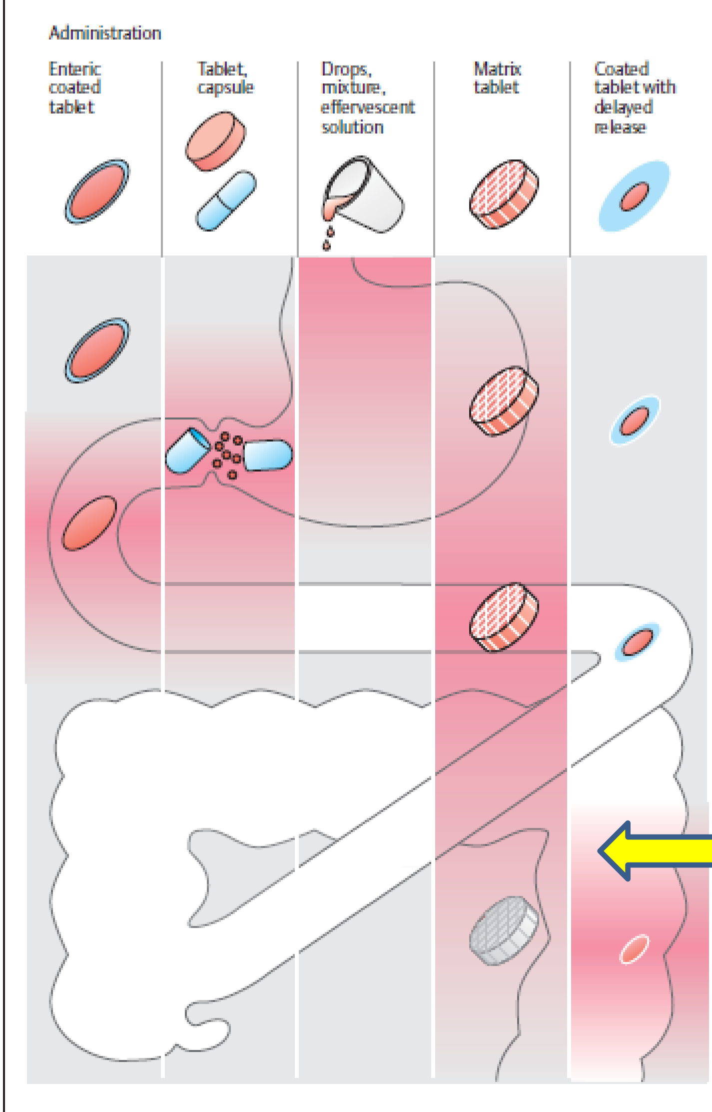
- Diện tích tiếp xúc lớn
- Mức độ tưới máu cao
- Dải pH rộng từ acid – kiềm
- Có nhiều chất mang
- Có nhiều phương thức vận chuyển
- Thời gian lưu thuốc dài


Epithelial
cells
Capillaries
Villi
THÀNH RUỘT
NHUNG MAO
30X
VI NHUNG MAO
600X
Epithelial cell
ZOOM

THỜI GIAN LƯU THUỐC Ở RUỘT NON

	DIỆN TÍCH(M^2)	LƯỢNG DỊCH BÀI TIẾT (L)/NGÀY	GIÁ TRỊ PH	THỜI GIAN LƯU (GIỜ)
Miệng	~0.05	0.5 – 2	5.2 – 6.8	Short
Dạ dày	0.1 – 0.2	2 – 4	1.2 – 3.5	1 – 2
Tá tràng	~ 0.04	1 – 2	4.6 – 6.0	1 – 2
Ruột non	4500 (including microvillies)	0.2	4.7- 7.5	1 – 10
Ruột già	0.5 – 1	~ 0.2	7.5 – 8.0	4 – 20

HẤP THU THUỐC QUA ĐƯỜNG UỐNG



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

Các vị trí thuốc có thể được hấp thu

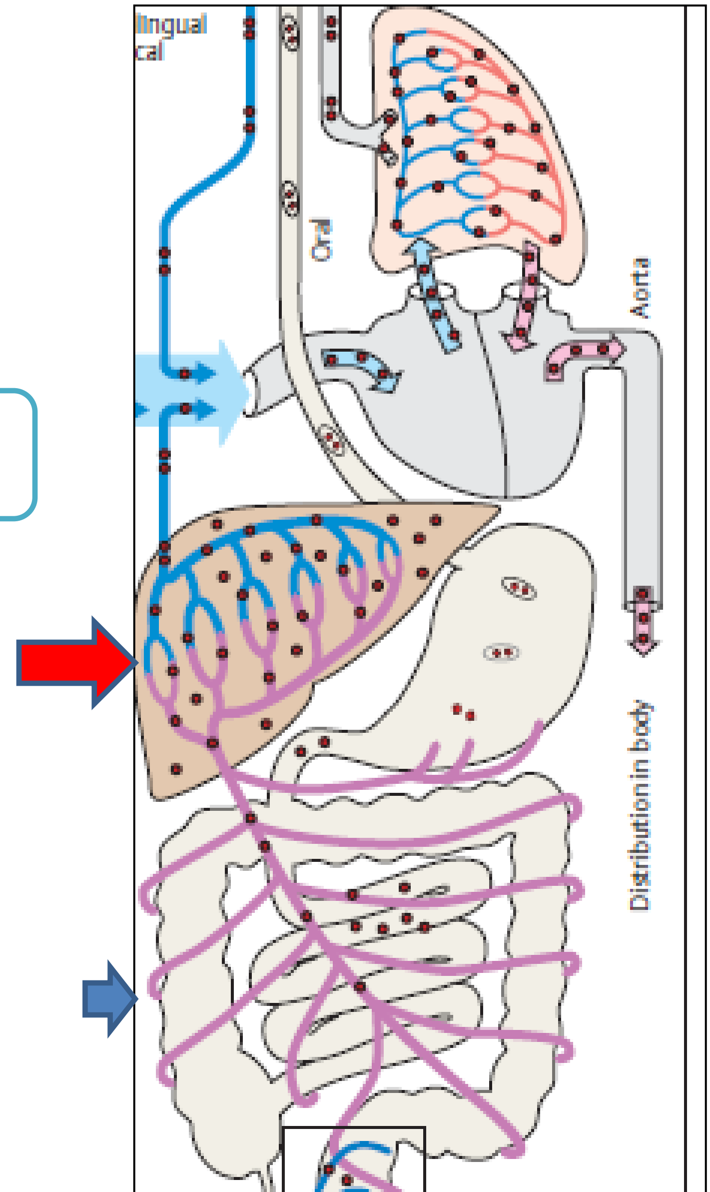
Ruột già

- pH 5,5 -7, bề mặt ko có vi nhung mao, Chiều dài & diện tích bề mặt nhỏ => hấp thu ko đáng kể
- Chỉ 1 vài thuốc được hấp thu tại đây: theophyllin, metoprolol
- tg lưu thuốc 6-12 giờ, thích hợp cho hấp thu thuốc it tan, thuốc giải phóng kéo dài
- Có VK kị khí & ưa khí => chuyển hóa thuốc vd L-dopa, lactulose

HẤP THU THUỐC QUA ĐƯỜNG UỐNG

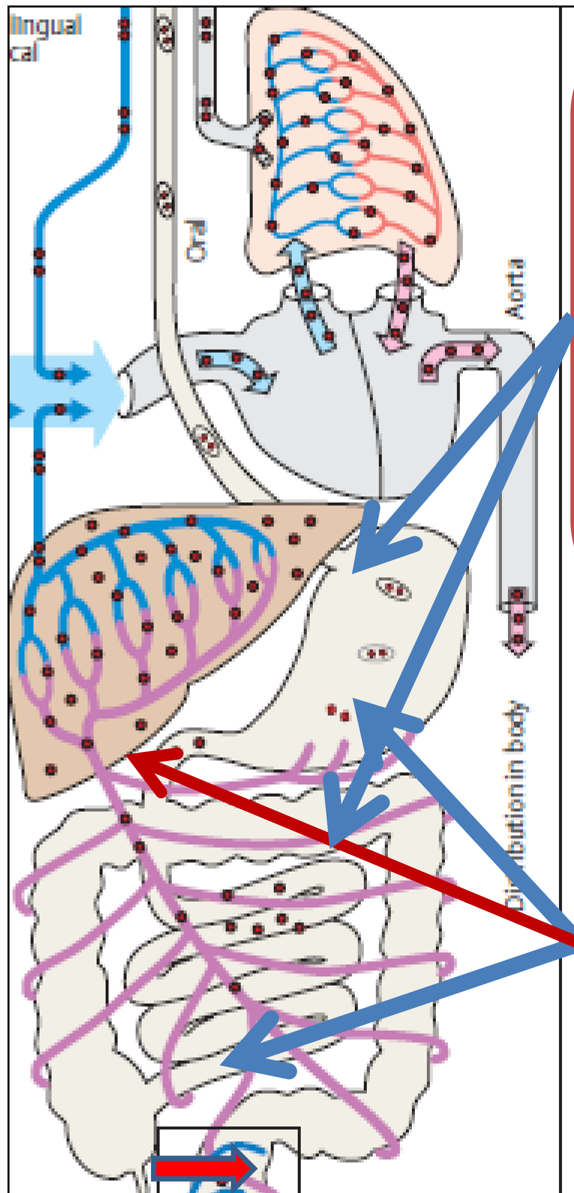
Quá trình hấp thu diễn ra ntn?

Chuyển hóa bước 1



HẤP THU THUỐC QUA ĐƯỜNG UỐNG

Các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu?



1. Các yếu tố thuộc về thuốc

- Sự hòa tan và giải phóng dược chất:

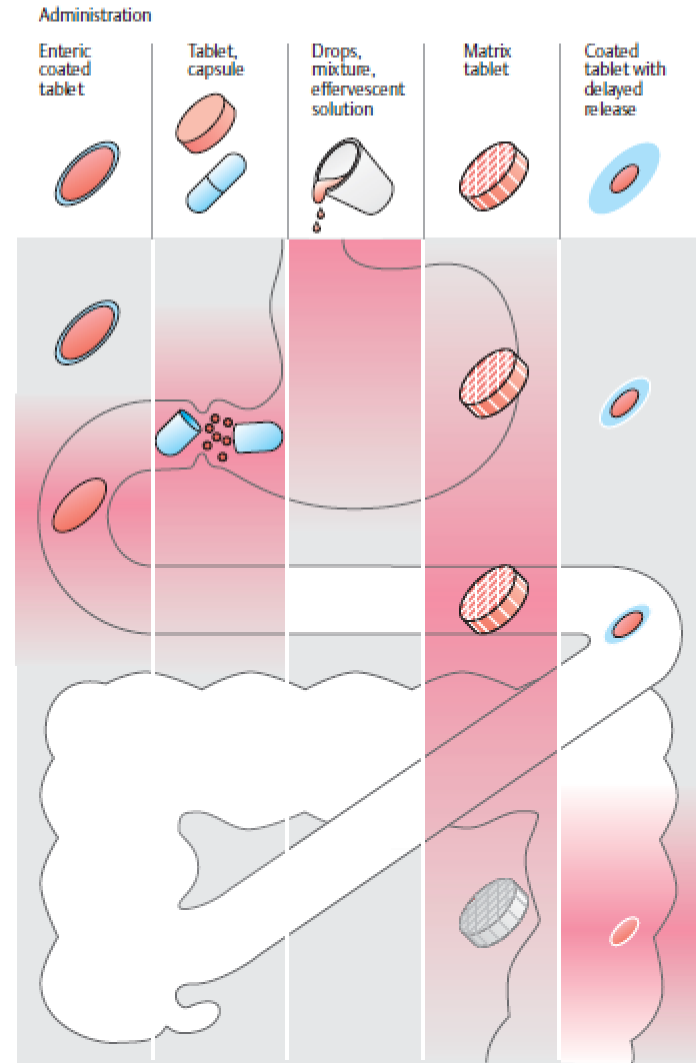
Dạng bào chế, kĩ thuật bào chế

- Đặc tính lý hóa:
    - Tính thân lipid
    - Sự hòa tan dược chất
- Vai trò pka, pH tại vị trí hấp thu

Hệ số phân bố dầu/nước

- Tốc độ tháo rỗng dạ dày
- Nhu động ruột:
- **Chuyển hóa lần đầu**: giảm SKD
- Tương tác với thức ăn, thuốc khác
- Lưu lượng máu đến đường tiêu hóa
- Bệnh lý mắc kèm: bệnh tim mạch, bệnh gan, bệnh đường tiêu hóa

SỰ HÒA TAN VÀ GIẢI PHÓNG HOẠT CHẤT

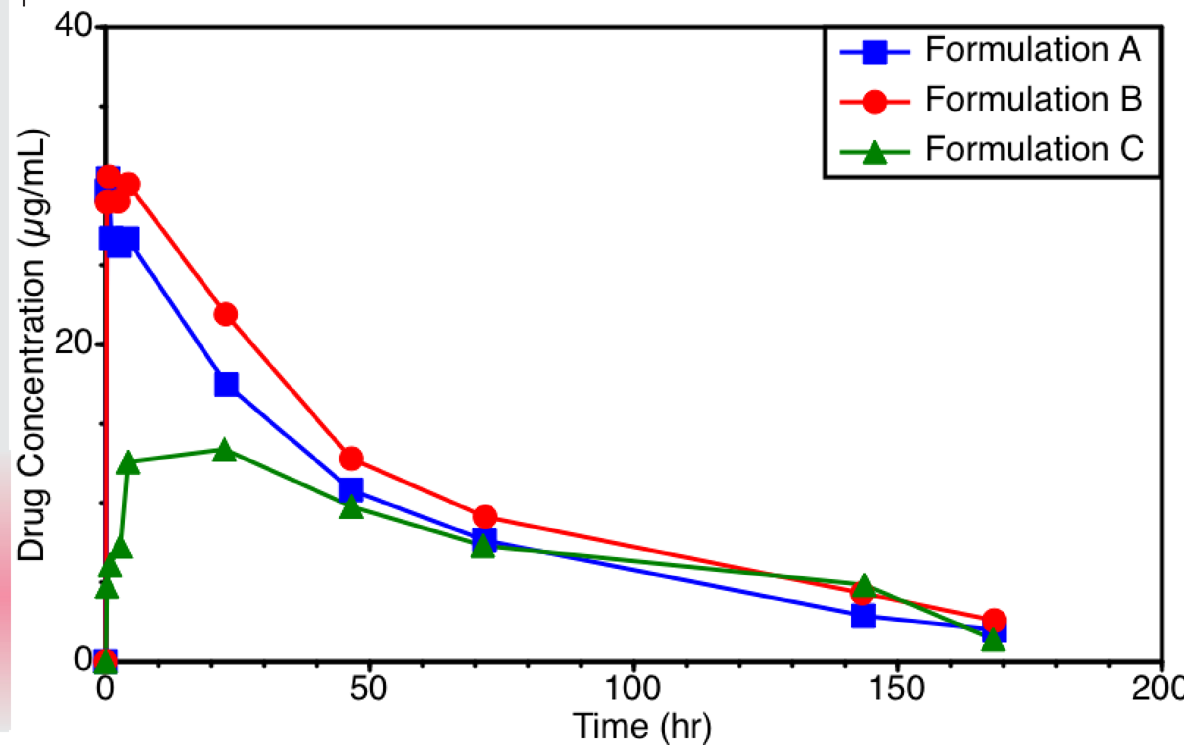


Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme









VAI TRÒ CỦA HỆ SỐ PHÂN BỐ DẦU/NƯỚC

-Thuốc dạng phân cực khó qua màng: ks aminosid, 1 số kháng sinh b-lactam=> hấp thu kém (0,1 – 14 %) => chỉ có dạng tiêm

Tên nhóm thuốc	**Một số đại diện**
KS nhóm aminosid	Amikacin, gentamicin, neomycin, streptomicin
KS nhóm b-lactam	Cefazolin, cefotaxim,cetazidim
KS khác	Vancomycin, teicoplanin

- Ảnh hưởng của hệ số phân bố đến hấp thu các thuốc ngủ barbituric tại dạ dày

	HSPB D/N	**pKa**	**% hấp thu pH =1**
Barbital	0,7	7,8	4
Secobarbital	23,3	7,9	30
Penthiobarbital	> 100	7,6	46

VAI TRÒ CỦA pKa CỦA DƯỢC CHẤT VÀ pH tại vị trí hấp thu

Vai trò của pKa của dược chất và pH tại vị trí hấp thu

Phương trình Handerson - Hasselbalch

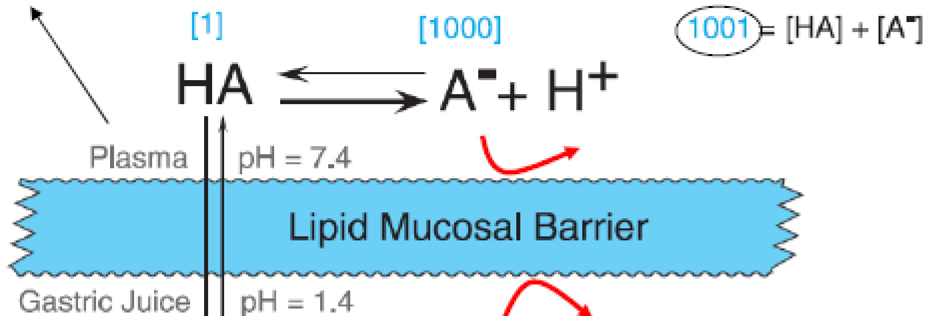




$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH = pK_a + \log\frac{[B]}{[BH^+]}$$

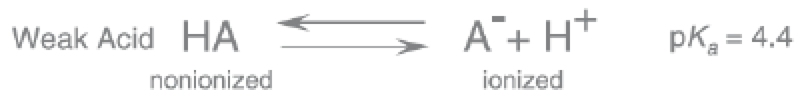
pH=7.4





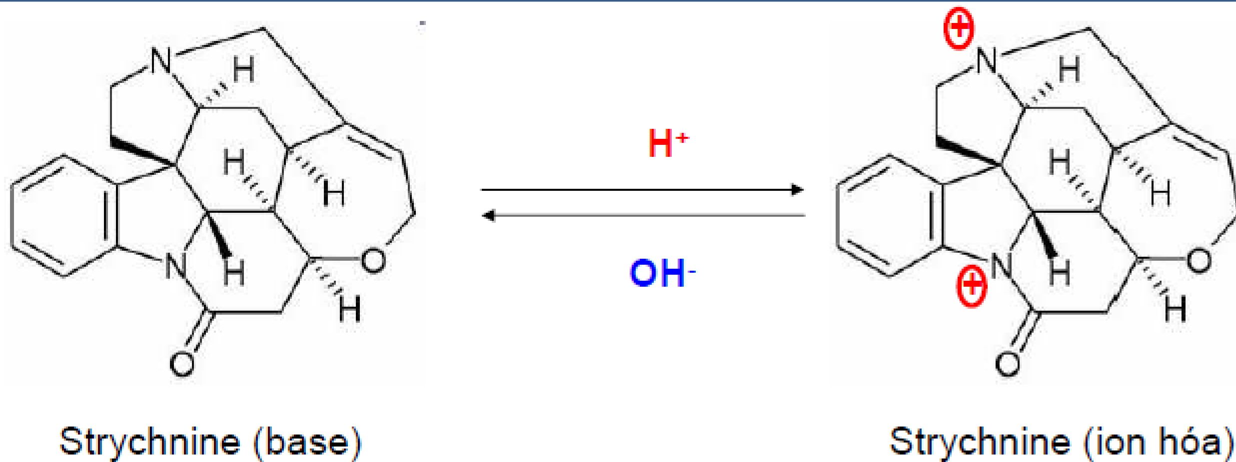
pH=1.4

pK_a = 4.4



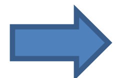
[ion hóa]/[không ion hóa] → dạng hấp thu

ẢNH HƯỞNG CỦA pH DẠ DÀY TỚI MỨC ĐỘ HẤP THU CỦA STRYCHNIN



pH dạ dày	*% dạng phân tử (ko phân li)*	*Thời gian tiềm tàng (min)*
8	54.0	24
6	1.2	83
5	0.1	150
3	0.001	Survived

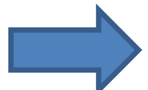
[1]Strychnine (5mg) was injected into the ligated stomach of anesthetized animals.
Source: Modified from J.Travell, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 69:21, 1940.



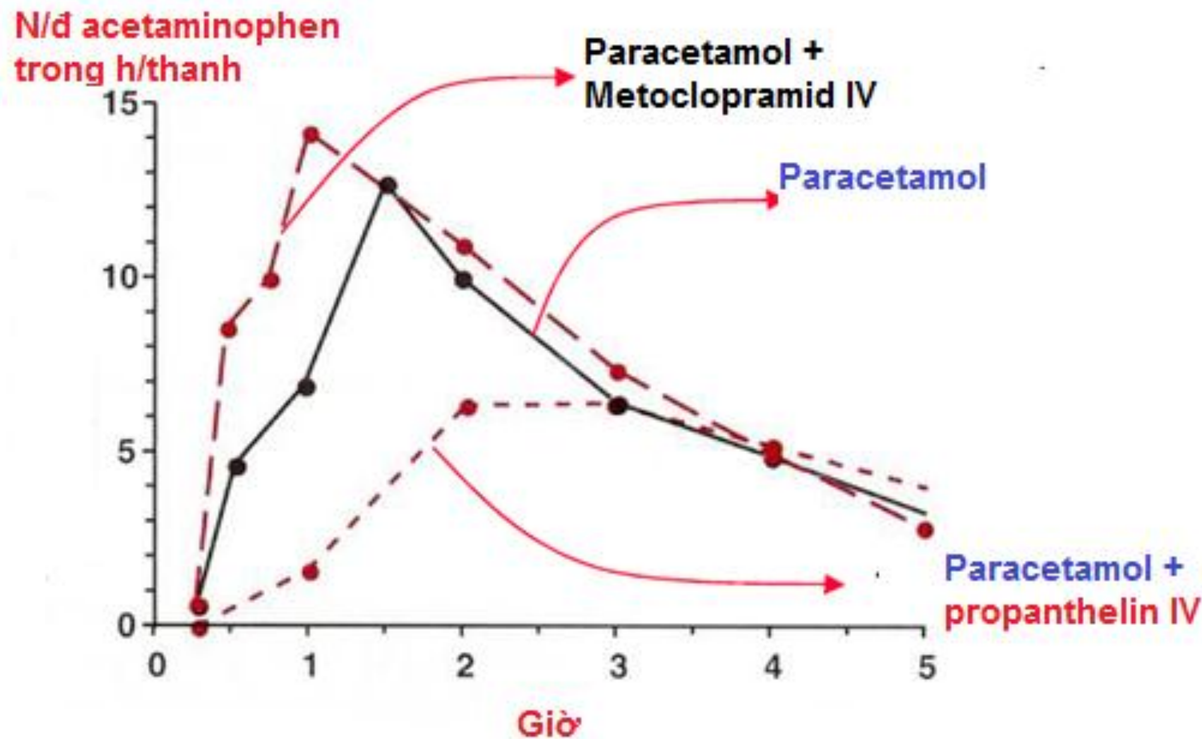
TỐC ĐỘ THÁO RỖNG DẠ DÀY

Ruột non là vị trí hấp thu quan trọng nhất => tháo rỗng dạ dày ảnh hưởng đến thời gian xuất hiện td và cường độ td của thuốc

Các yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ tháo rỗng dạ dày	
Lượng thức ăn	
Thành phần thức ăn	Carbohydrat> protein> chất béo
Thể trạng thức ăn	Lỏng> rắn
Tư thế ăn	Đứng, ngồi dd nhanh rỗng hơn nằm
Tình trạng tâm lý	Stress, lo âu tăng rỗng dd, trầm cảm chậm rỗng
Thuốc dùng cùng	



TỐC ĐỘ THÁO RỖNG DẠ DÀY



- Metoclopramid (10 mg, IV) ↑ tháo rỗng dạ dày => tăng tốc độ hấp thu paracetamol

- Propanthelin (30 mg IV): chậm tháo rỗng dạ dày => chậm hấp thu paracetamol (1500 mg, PO): giảm C_{max}, kéo dài T_{max} so với dùng paracetamol đơn độc.



NHU ĐỘNG RUỘT

Ruột non là vị trí hấp thu quan trọng nhất =>Nhu đông ruột ảnh hưởng đến thời gian lưu/ruột => mức độ hấp thu

Nhu động ruột bị ảnh hưởng bởi các yếu tố

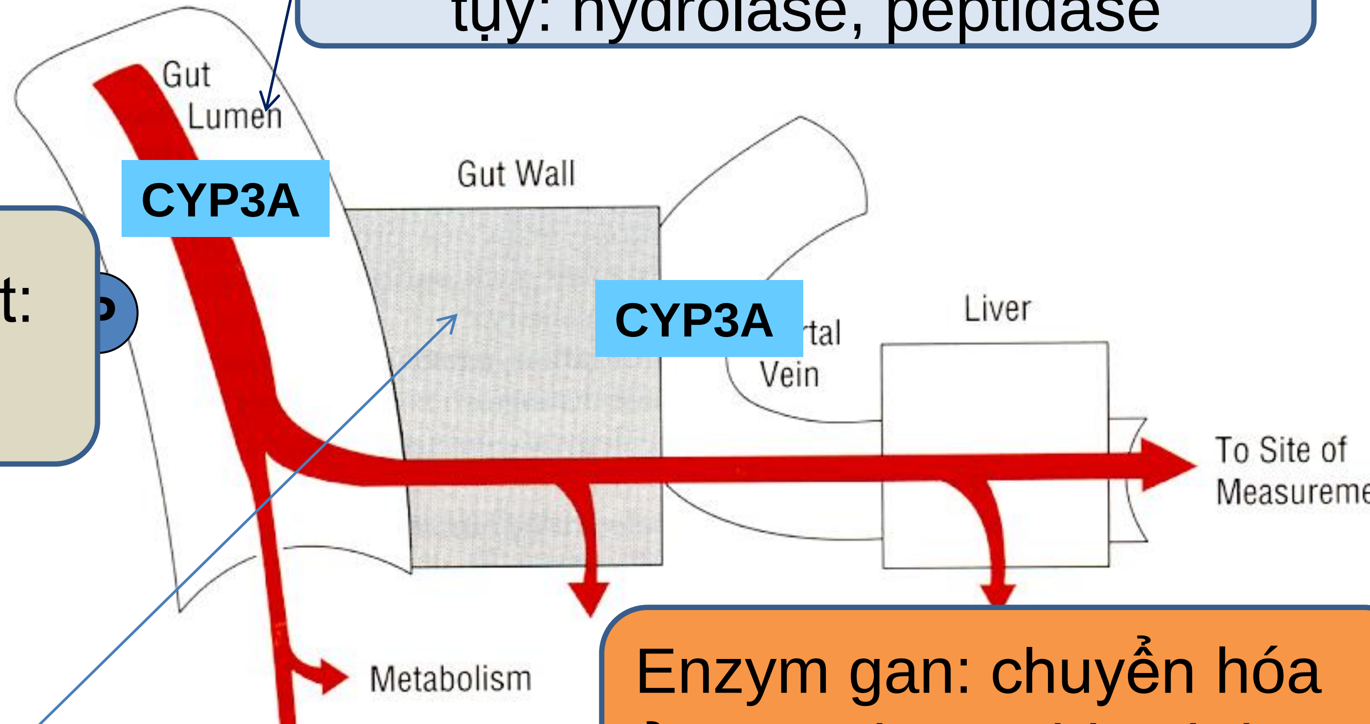
- Thuốc dùng cùng: thuốc nhuận tẩy, thuốc điều trị tiêu chảy nhóm opioid
- Bệnh mắc kèm: PNCT giảm nhu động ruột, tiêu chảy tăng nhu động ruột

CHUYỂN HÓA LẦN ĐẦU

❑**Chuyển hóa bước 1**(first pass effect): VK chí/CYP3A4 ruột/ CYP3A4 gan/ /PgP/gan

Enzym ruột: ruột non + dịch tiết tụy: hydrolase, peptidase

Enzym do VK ở ruột:



Enzym gan: chuyển hóa ở gan vd morphin skd đường uống 24 %

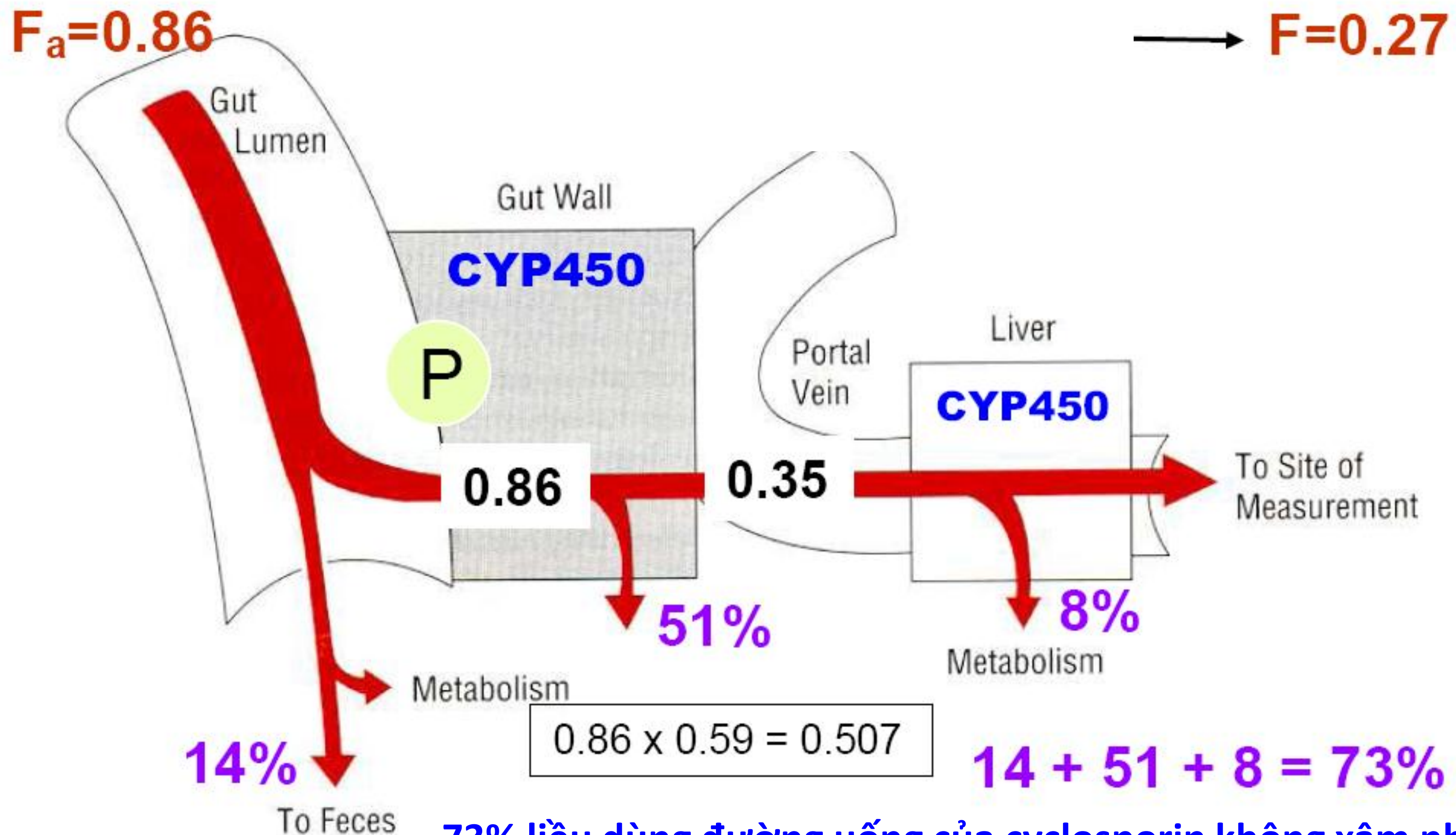
Enzym thành đường TH:
- Lớp nhầy dd: dehydrogenase
- Lớp nhầy ruột non và ruột kết: E cả pha 1 & 2

opranolol IV 5 mg, uống 160 mg

CHUYỂN HÓA LẦN ĐẦU

LÀM MẤT TÁC DỤNG CỦA THUỐC QUA CHUYỂN HÓA LẦN ĐẦU

Cyclosporin



73% liều dùng đường uống của cyclosporin không xâm nhập được vào tuần hoàn chung

TƯƠNG TÁC THUỐC

❑ **Tương tác với thức ăn**

Ảnh hưởng của thức ăn

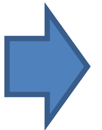
⇒=> tăng SKD các thuốc bị chuyển hóa bước 1 ở gan

⇒Thuốc ko bền với acid dịch vị => TĂ làm ↓ mức độ hấp thu

⇒Thuốc ít tan/dịch tiêu hóa: TĂ làm tăng độ tan của thuốc

⇒ Giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày

⇒ Tăng tiết mật



TƯƠNG TÁC THUỐC

Xu hưởng ảnh hưởng

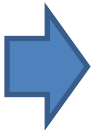
ẢNH HƯỞNG CỦA THỨC ĂN LÊN HẤP THU MỘT SỐ THUỐC

Giảm hấp thu	Chậm hấp thu	Tăng hấp thu
Ampicillin	Acetaminophen	Carbamazepine
Aspirin	Aspirin	Diazepam
Atenolol	Cephalosporins	Griseofulvin
Captopril	Sulfonamides	Labetalol
Hydrochlorothiazide	Diclofenac	Metoprolol
Tetracyclines	Digoxin	Propranolol
Iron	Furosemide	Nitrofurantoin
Levodopa	Valproate	
Penicillamine		
Sotalol		
Warfarin		

TƯƠNG TÁC THUỐC

❑ Tương tác với thuốc khác

- Hấp phụ: các thuốc điều trị tiêu chảy chứa chất hấp phụ (kaolin, than hoạt) => hấp phụ các thuốc dùng cùng
- Hinh thành phức hợp: antacid + tetracyclin
- Thay đổi pH:
- Thay đổi nhu động tiêu hóa: vd kháng cholinergic (propanthelin chậm nhu động ruột) => tăng hấp thu digoxin
- Thay đổi chuyển hóa: kháng sinh + thuốc tránh thai => giảm hiệu lực thuốc tránh thai



HẤP THU THUỐC QUA ĐƯỜNG UỐNG

- **Nhược điểm**
  - Xuất hiện td chậm
  – Hấp thu khó dự đoán, không hoàn toàn
  – Phụ thuộc vào tuân thủ của BN
  – Nguy cơ tương tác thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn
  – Một số dược chất bị phá hủy ở ĐTH
  – Hiệu ứng qua gan lần đầu
  – Dược chất có mùi vị khó chịu, kích ứng
  – BN hôn mê, khó nuốt
- **Ưu điểm**
  – An toàn và thuận tiện nhất
  – Kinh tế nhất

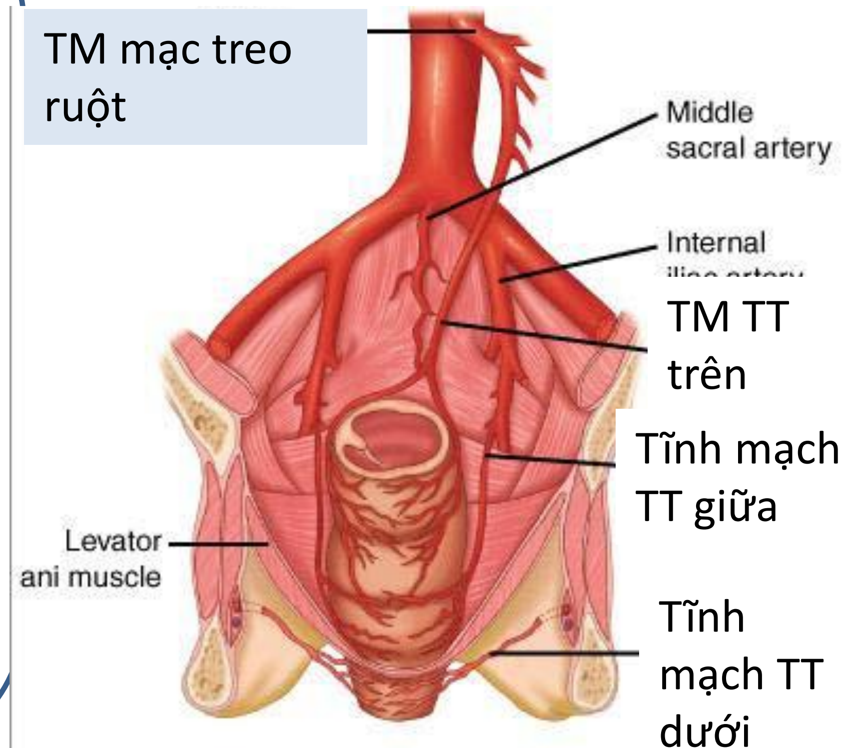


ĐƯỜNG DÙNG PHỔ BIẾN NHẤT

MỘT SỐ ĐƯỜNG HẤP THU KHÁC- ĐẶT TRỰC TRÀNG

Trực tràng
- Tĩnh mạch TT trên
- Tĩnh mạch giữa
- Tĩnh mạch dưới

- Tĩnh mạch trên nhập với tuần hoàn màng treo ruột, đổ thẳng vào tĩnh mạch cửa gan và sau đó đến gan
- Tĩnh mạch TT dưới và tĩnh mạch TT giữa vào tĩnh mạch chủ về tim



Arterial supply to the rectum and anal canal.

MỘT SỐ ĐƯỜNG HẤP THU KHÁC-
ĐẶT TRỰC TRÀNG

Ưu điểm: => ko bị chuyển hóa bước 1 ở gan nếu đặt 2/3 trực tràng dưới

- Ko bị phá hủy bởi E/đường tiêu hóa V pH dạ dày
- Thích hợp BN bị nôn, bất tỉnh
- Thích hợp thuốc có mùi vị, khó chịu
- Lượng dịch ít => n/độ thuốc đậm đặc => hấp thu nhanh

Hạn chế:

- Hấp thu ko hoàn toàn, SKD thất thường
- Dễ gây kích ứng tại chỗ niêm mạc trực tràng



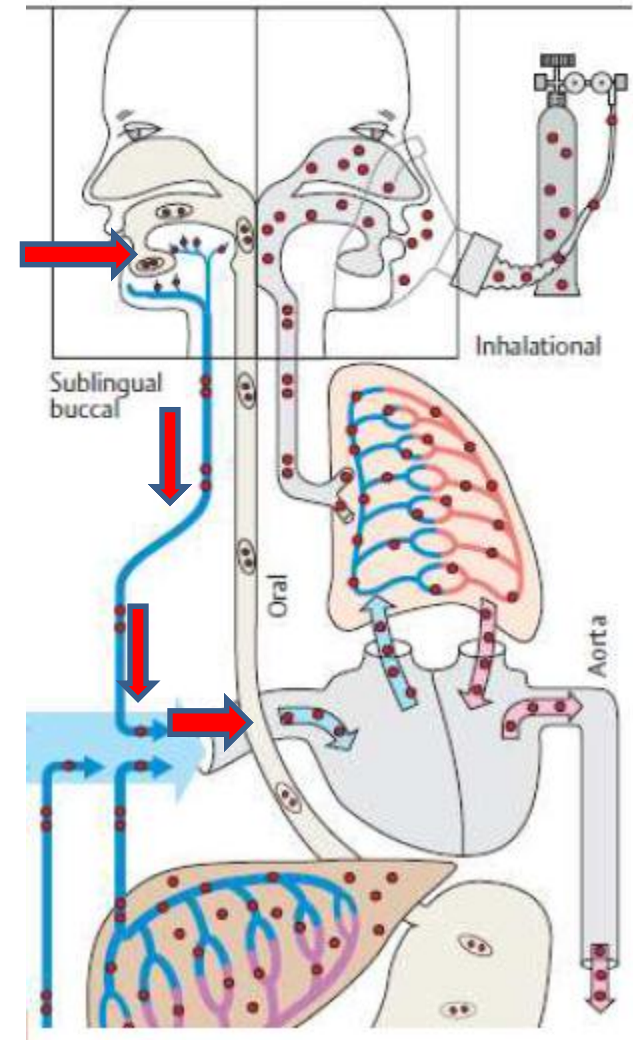
MỘT SỐ ĐƯỜNG HẤP THU KHÁC- ĐẶT DƯỚI LƯỠI



ĐẶT DƯỚI LƯỠI



ĐẶT GÓC MÁ



Cơ chế hấp thu chính là cơ chế khuyêch tán thụ động

MỘT SỐ ĐƯỜNG HẤP THU KHÁC- ĐẶT DƯỚI LƯỠI

Ưu điểm:

- Niêm mạc mỏng, tưới máu nhiều, pH~6=> thuốc khuếch tán trực tiếp vào hệ mao mạch vào hệ tuần hoàn chung => hấp thu nhanh, tránh phá hủy/ đường tiêu hóa, ko bị chuyển hóa bước 1 ở gan

Hạn chế

- Không phù hợp các chất kích ứng/mùi khó chịu
- Liều dùng phải nhỏ

Áp dụng:

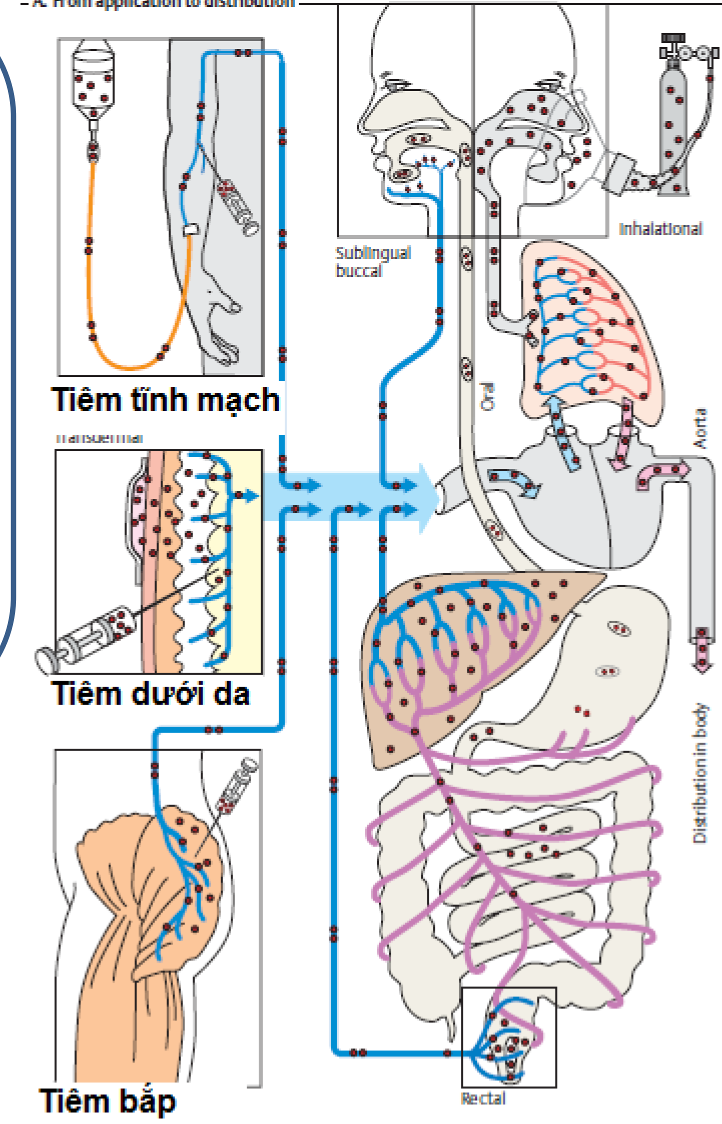
- Dạng bào chế: viên ngậm, nhai, xịt
- Dược chất:
  - Cần phát huy td nhanh
  - Bị phân hủy nhiều bởi hiệu ứng qua gan lần đầu
  - Bị dịch vị phá hủy
  - Liều sd thấp

  Vd. Dc nitrat, nifedipin, oestradiol

HẤP THU THUỐC QUA ĐƯỜNG TIÊM

Ưu điểm

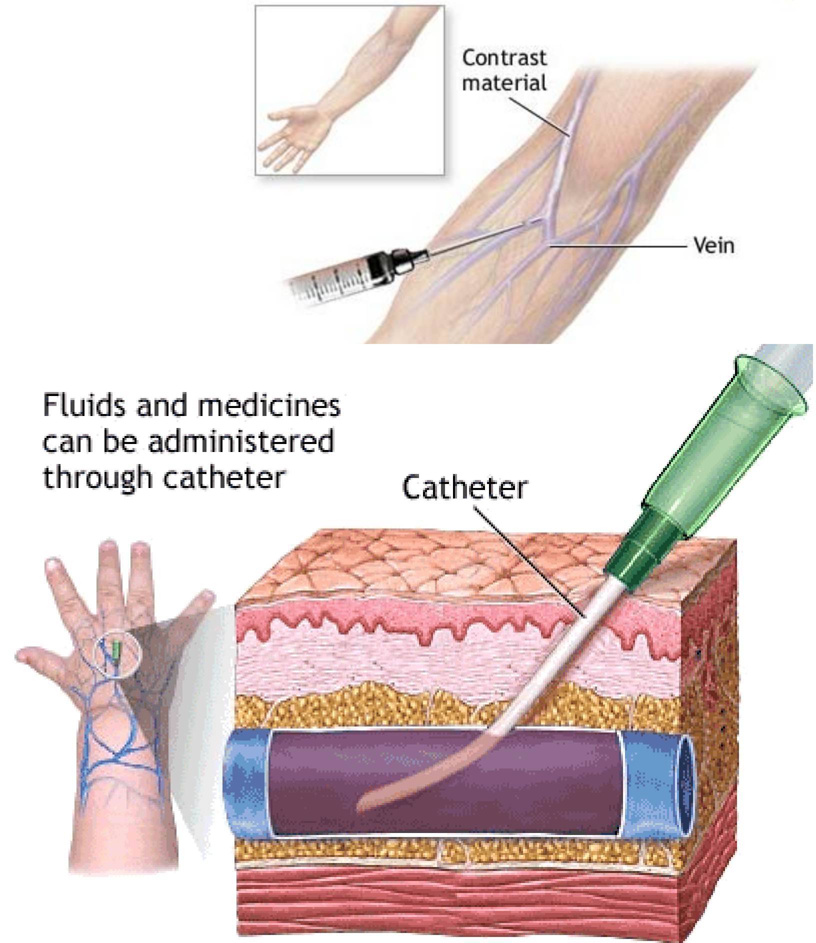
- ❖ Tác dụng nhanh
- ❖ Liều nhỏ
- ❖ Sinh khả dụng cao, không bị chuyển hóa bước 1/ gan
- ❖ Dùng được cho thuốc có mùi khó chịu, ko tan /lipid, dễ bị phân hủy khi dùng đường uống
- ❖ Dùng cho bệnh nhân nôn mửa, hôn mê



Nhược điểm

- ▪ Đòi hỏi đk vô trùng
- ▪ Người có chuyên môn
- ▪ Xâm nhập, không an toàn
- ▪ Đắt tiền
- • Gây đau

Tiêm- truyền tĩnh mạch



❑ Đặc điểm

- Không có sự hấp thu → nhanh chóng, toàn vẹn
- Dùng khi khẩn cấp
- Liều chính xác, kiểm soát được

❑ Bất lợi

- Quá liều
- Huyết khối
- Nhiễm khuẩn, HIV

❑ Điều kiện tiêm tĩnh mạch

- Thuốc phải đẳng trương, đồng tan với máu => ko tiêm hỗn dịch, dung dịch dầu (nguy cơ tắc mạch), ko tiêm dd ưu trương, chất gây hoại tử, gây tan máu

- Tiêm chậm

TIÊM BẮP- TIÊM DƯỚI DA

Tiêm dưới da

Tiêm bắp

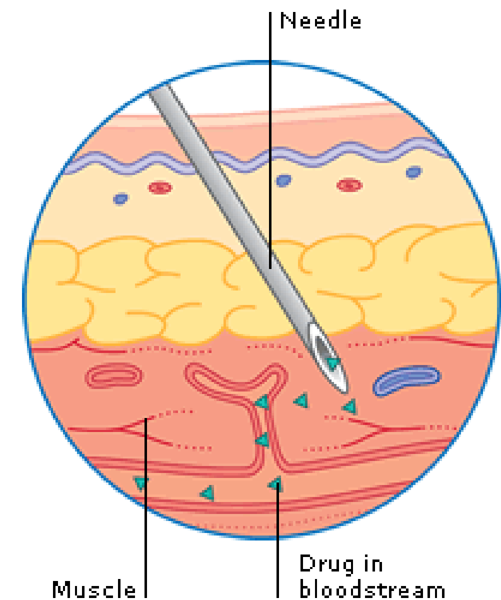
Tiêm trong da

Biểu bì

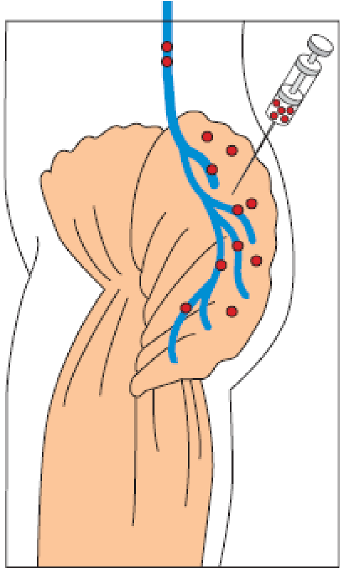
Hạ bì (nội bì)

Mô dưới da

Cơ



Tiêm bắp- phổ biến

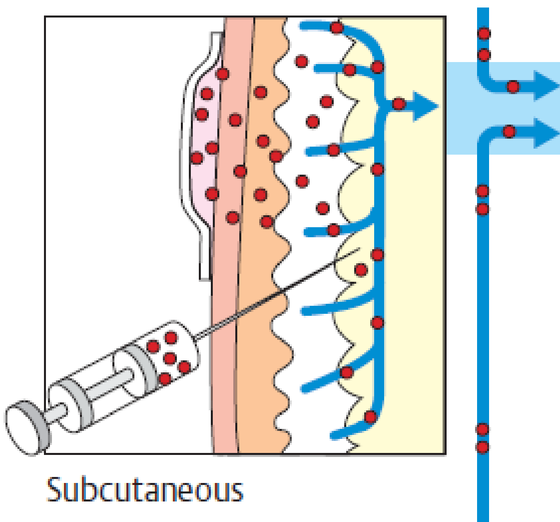


- Có thể tiêm thuốc thể tích trung bình, thuốc dạng dầu, 1 số chất kích ứng

☞Có thể gây đau hoặc tụ máu

•Không tiêm bắp những chất gây hoại tử

Tiêm dưới da



☞Tiêm dưới da hấp thu chậm hơn và đau hơn tiêm bắp, liều nhỏ

☞Thường dùng khi cần các thuốc kéo dài tác dụng: insulin, morphin

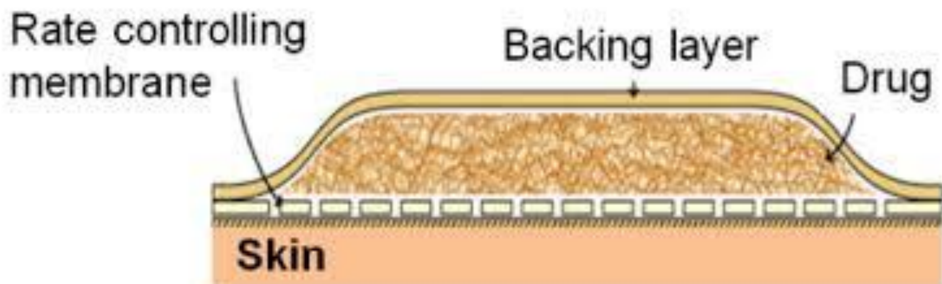
☞Thường dùng với các thuốc ít tan/ nước

HỆ TRỊ LIỆU QUA DA

Hệ trị liệu qua da(TTS) là dạng bào chế giải phóng kéo dài, có khả năng đưa thuốc qua da vào vòng tuần hoàn

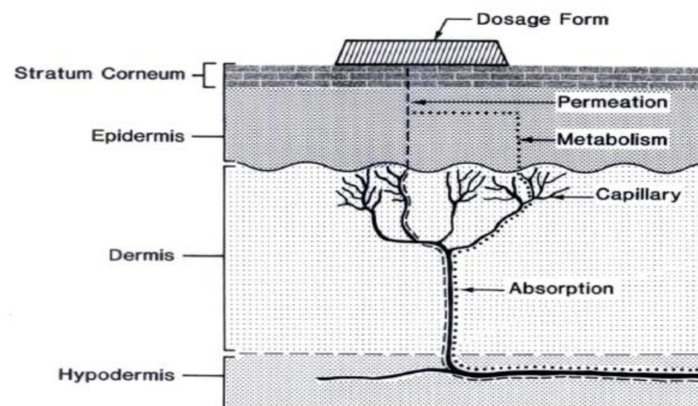


Băng dán tránh thai hiệu Ortho Erv



Schematic Skin absorption of
lrug





HỆ TRỊ LIỆU QUA DA

Hệ trị liệu qua da(TTS) là dạng bào chế giải phóng kéo dài,có khả năng đưa thuốc qua da vào vòng tuần hoàn



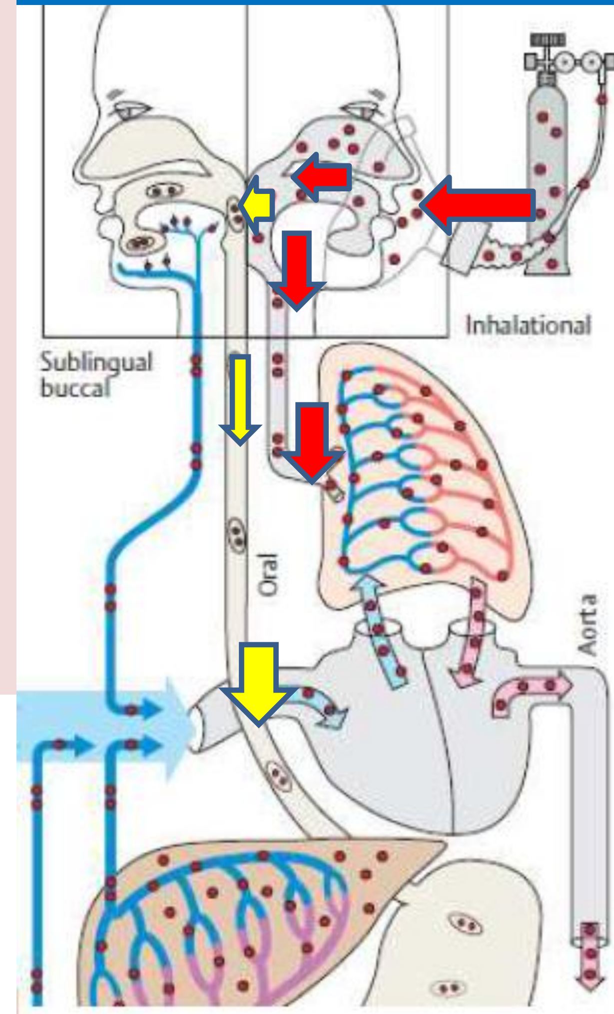
Băng dán tránh thai hiệu Ortho Erv

Ưu điểm:

- Giải phóng dược chất với nồng độ hằng định => duy trì ổn định n/độ thuốc trong máu => tránh hiện tượng đáy- đỉnh
- Giảm số lần sd
- Tránh bị phá hủy/đường tiêu hóa, ko bị chuyển hóa bước 1

HẤP THU QUA ĐƯỜNG HÔ HẤP

- Diện tích phế nang: 100 m^2
- Kích thước TB biểu mô phê nang mỏng: 0.1 – 0.5 µ (↔ ruột: 40 µ)
- Lưu lượng máu: 5 L/min (= cung lượng tim) => dược chất thân lipid hấp thu nhanh theo cơ chế khuyêch tán thụ động
- Tránh tiếp xúc với dịch tiêu hóa + chuyển hóa qua gan lần đầu



Ưu điểm

- dễ định liều
- tác dụng nhanh
- tác dụng tại chỗ

Nhược điểm

- Tuân thủ điều trị của BN
- BN có bệnh phổi

HẤP THU QUA ĐƯỜNG HÔ HẤP

Các dược chất dùng qua đường hô hấp

Với tác dụng toàn thân

pentamidine
halothane
ergotamine
methoxyflurane
enflurane
isoflurane
nitrous oxide

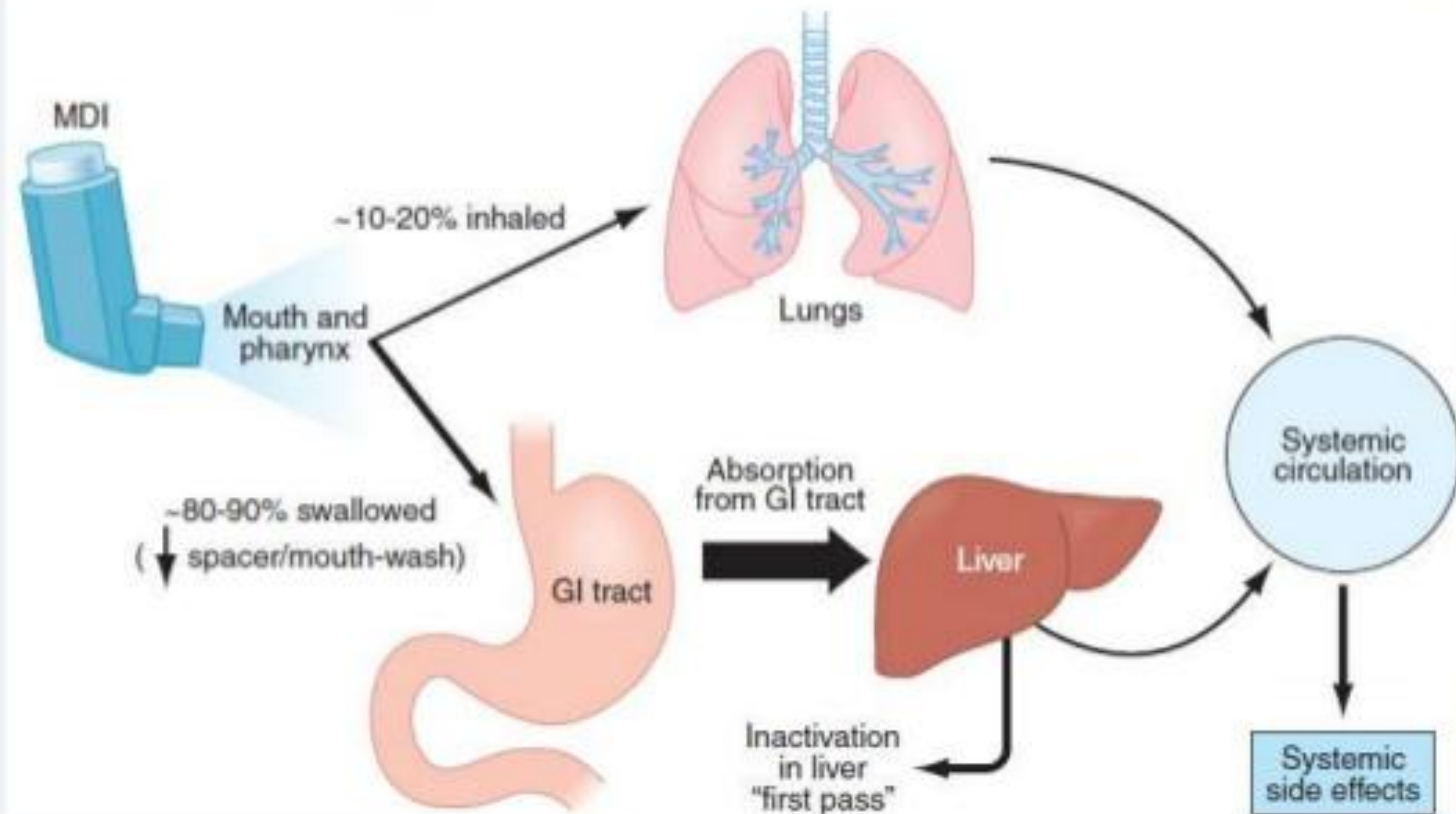


Với tác dụng tại chỗ

beclomethasone
terbutaline
cromolyn
metaproterenol
albuterol
pirbuterol



Pharmacokinetics of inhaled corticosteroids



Đường nào tốt nhất?

$65.55



$143.11



$143.11



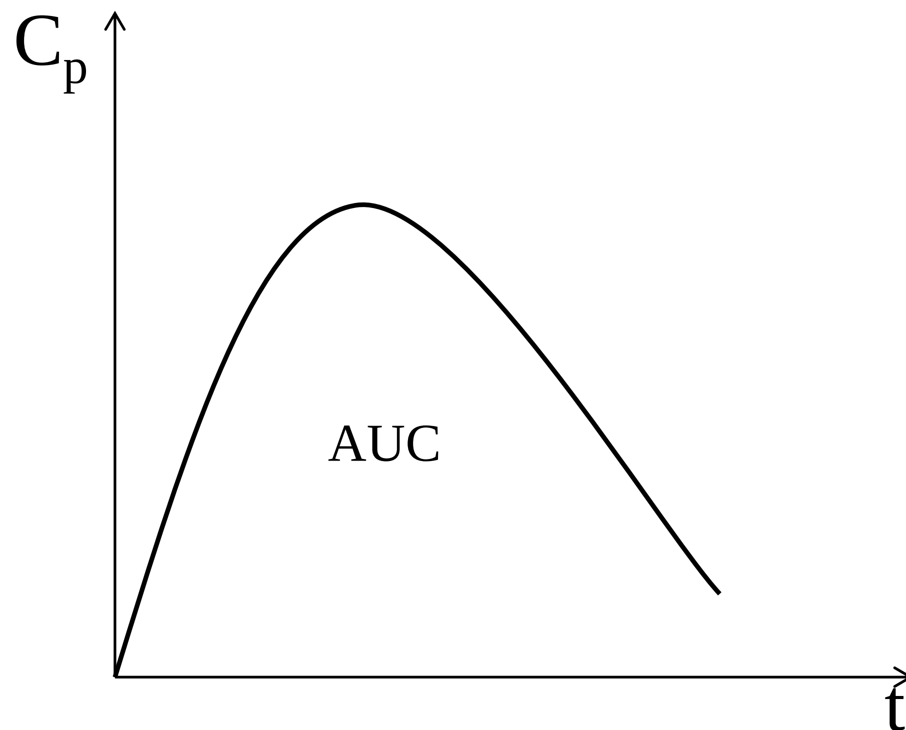


$41.71

THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ĐẶC TRƯNG CỦA QUÁ TRÌNH HẤP THU

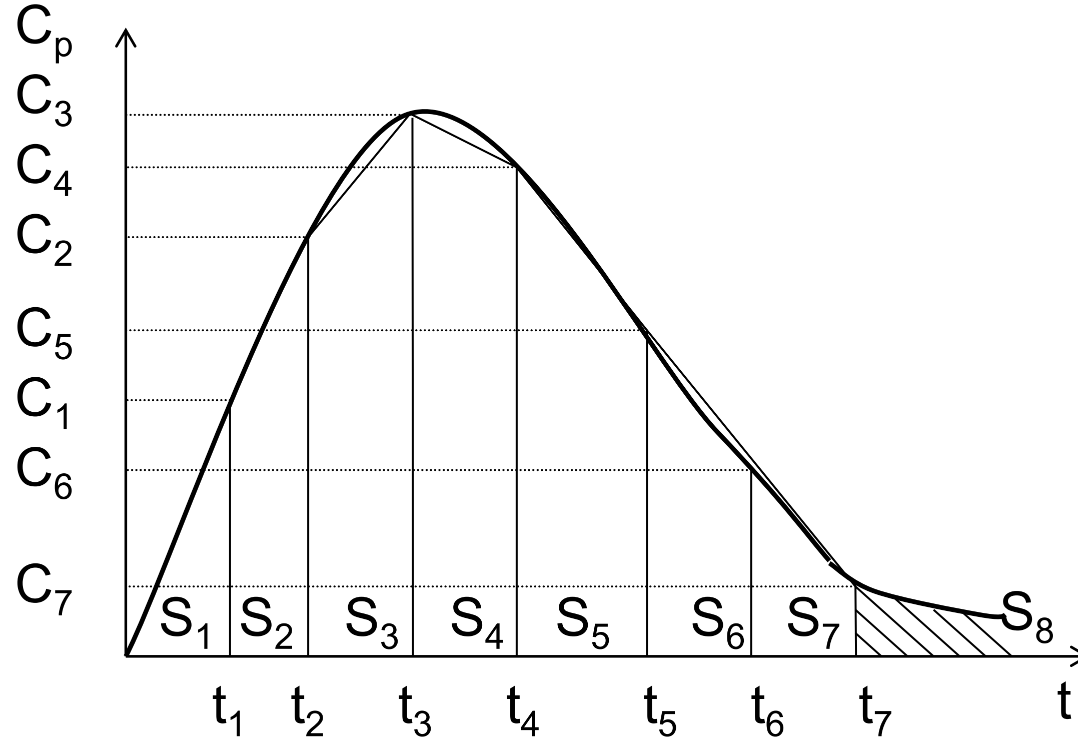
Hấp thu → Diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under the Curve)

Là diện tích nằm dưới đường cong của đồ thị biểu diễn sự biến thiên nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian → Ý nghĩa?



Cho biết lượng thuốc được hấp thu vào cơ thể sau những khoảng thời gian nhất định

TÍNH AUC: QUI TẮC HÌNH THANG



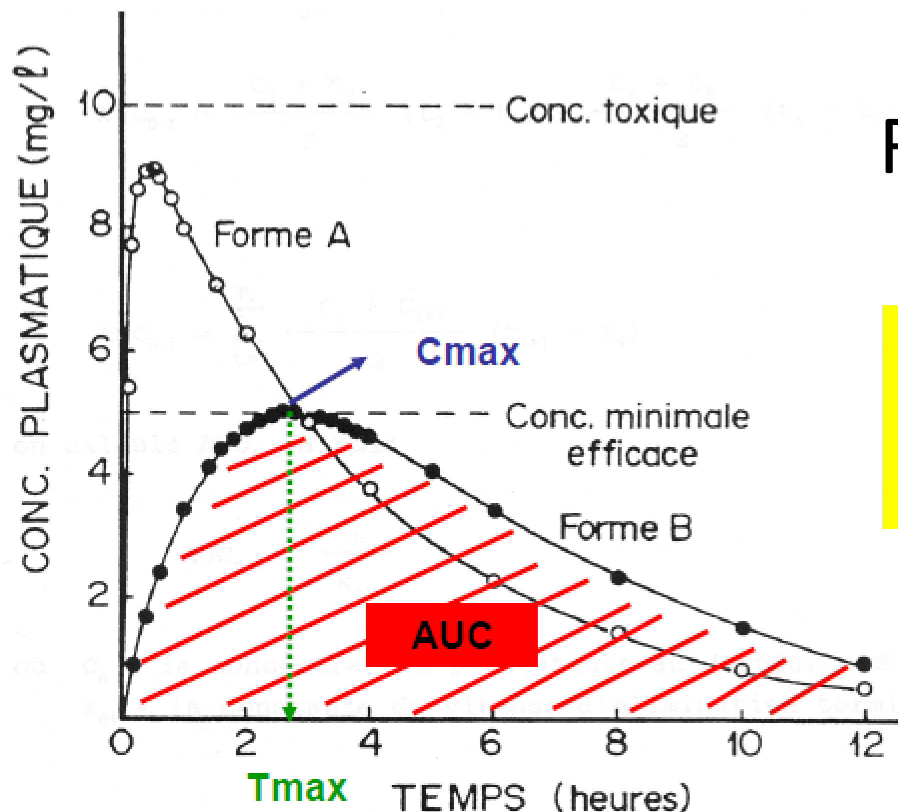
$$AUC = S_1 + S_2 + S_3 + S_4 + S_5 + S_6 + S_7 + S_8$$

∞
0

Hấp thu + Chuyển hóa → Sinh khả dụng (F)

Sinh khả dụng (Bioavailability – Fraction of the dose [F]) là gì?

SKD đo lường <u>mức độ</u> xâm nhập của hoạt chất hấp thu từ dạng bào chế và <u>tốc độ</u> hấp thu của hoạt chất vào tuần hoàn chung.



$$F = \frac{AUC.\ Cl}{D}$$

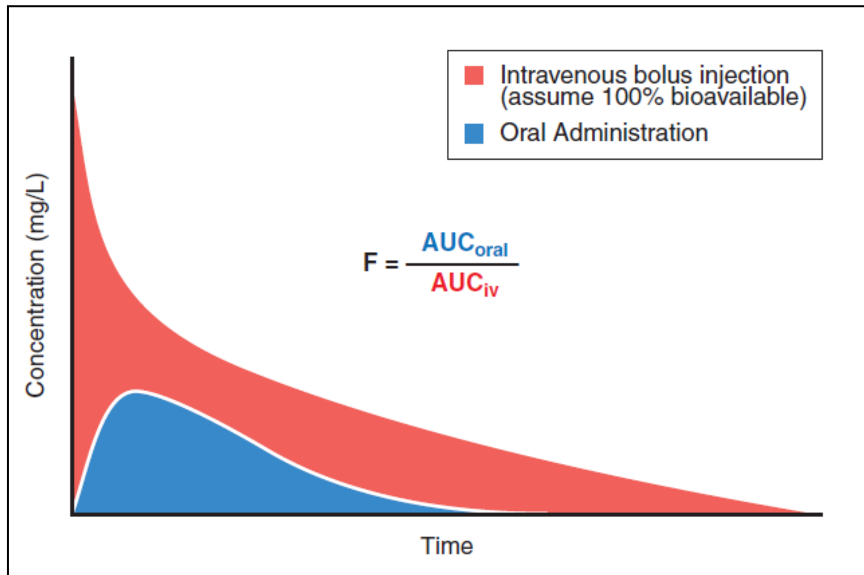
AUC: mức độ hấp thu

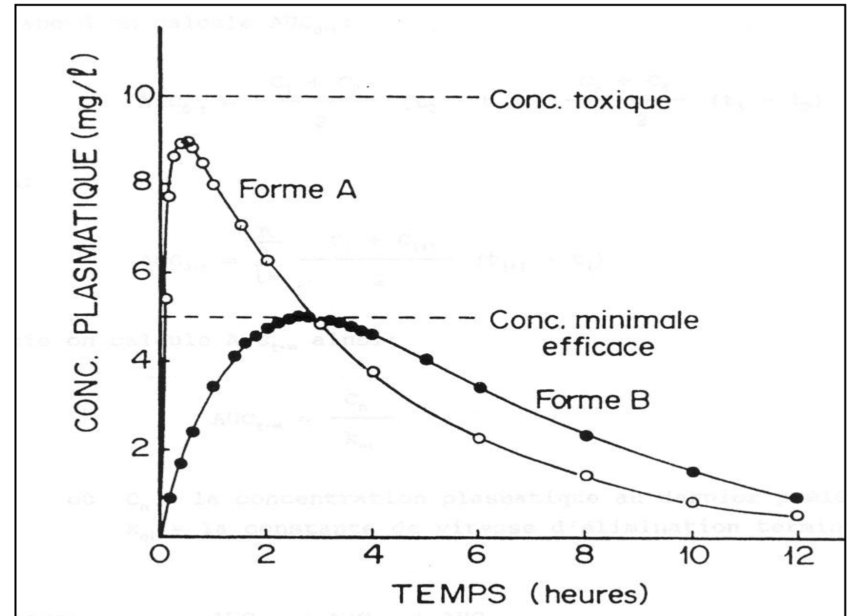
t_{max}: tốc độ hấp thu

C_{max}: mức độ + tốc độ

SINH KHẢ DỤNG TUYỆT ĐỐI

SINH KHẢ DỤNG TƯƠNG ĐỐI





Là tỷ lệ giữa SKD của đường uống so với SKD đường IV của cùng 1 thuốc

$$F = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{iv}} \times \frac{DOSE_{iv}}{DOSE_{oral}}$$

Là tỷ lệ giữa 2 giá trị SKD của 2 dạng bào chế # của cùng 1 thuốc theo đường uống

F= AUC thuốc thử/AUC thuốc đối chiếu

SINH KHẢ DỤNG – Ý NGHĨA

1. **SKD tuyệt đối**: cho biết khả năng vào máu của 1 chế phẩm khi dùng ngoài đường tĩnh mạch

- Lựa chọn chế phẩm: Vd ampicilin SKD 30-50%, amoxicillin SKD 60-90%
- Lựa chọn đường dùng: SKD> 80% => thuốc hấp tương tự đường tiêm TM=> chỉ tiêm TM khi ko uống được
  Vd. Ks nhóm quinolon có SKD>80%

2. **SKD tương đối**: cho biết khả năng thay thế nhau trong điều trị (tương đương sinh học)

- Khi các thông số đặc trưng AUC, Cmax, Tmax của thuốc thử & thuốc đối chứng (biệt dược của nhà phát minh) nằm trong phạm vi cho phép 80-125%
- Khi đăng kí thuốc generic để xin cấp phép lưu hành, tương đương sinh học là phép thử bắt buộc

SINH KHẢ DỤNG/TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC



Guidance for Industry

Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations

Tương đương sinh học



Tương đương điều trị



Các yếu tố ảnh hưởng đến SKD thuốc dùng đường uống

SINH KHẢ DỤNG/TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

Brand name



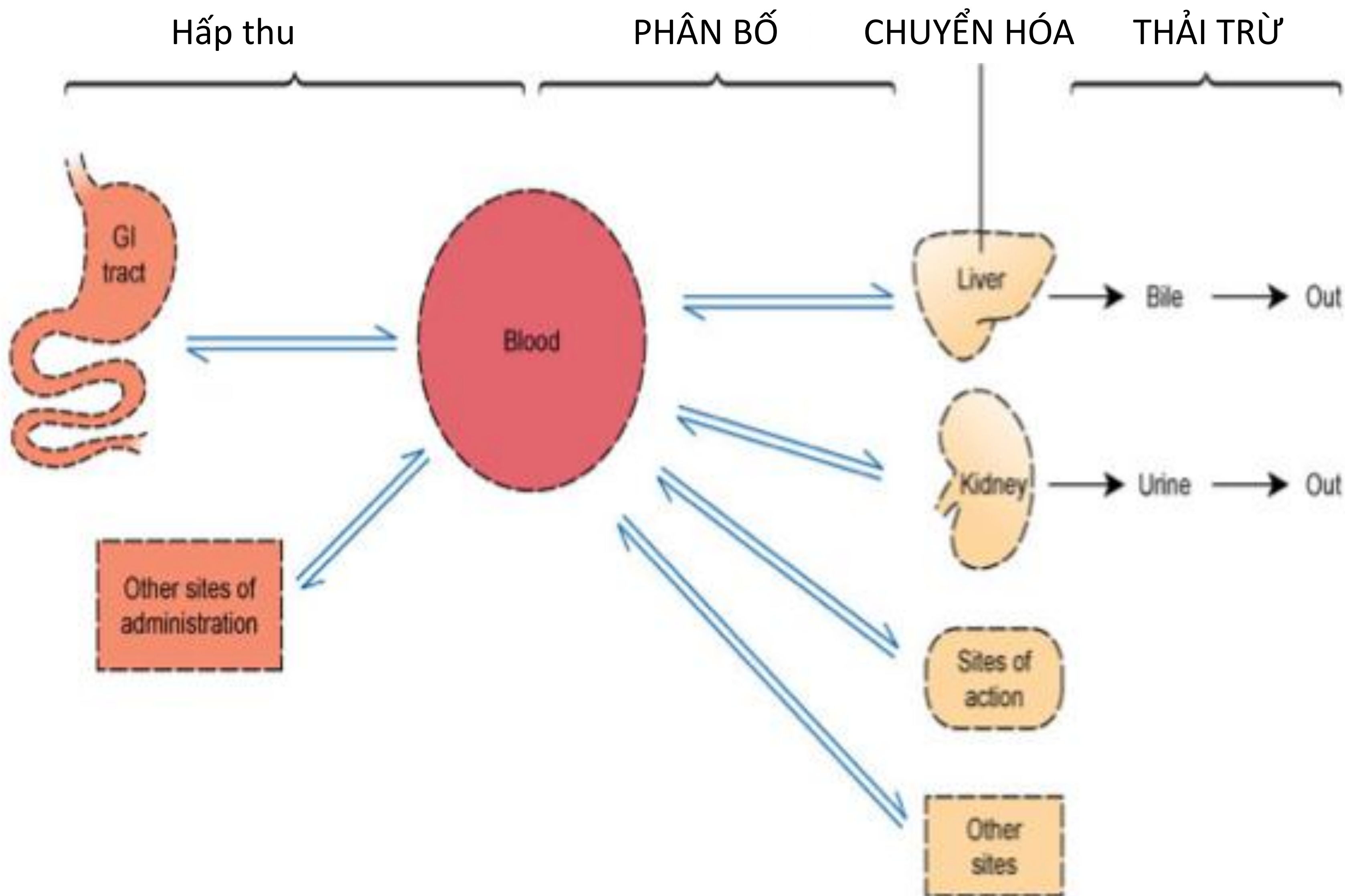
Thuốc generic



MỤC TIÊU HỌC TẬP

PHẦN PHÂN BỐ

1. Trình bày được đặc điểm và ý nghĩa của liên kết của thuốc với protein huyết tương với tác dụng và dược động học của thuốc.
2. Trình bày được định nghĩa, công thức tính và giải thích được ý nghĩa của thể tích phân bố (Vd).
3. Phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến phân bố thuốc vào mô trong cơ thể
4. Trình bày đặc điểm phân bố thuốc vào một số tổ chức đặc biệt: hàng rào máu não, hàng rào nhau thai, phân tích ý nghĩa hiện tượng trên trong sử dụng thuốc
5. Trình bày hiện tượng tái phân bố, ý nghĩa của hiện tượng trên với tác dụng của thuốc.



Hấp thu
PHÂN BỐ
CHUYỂN HÓA
THẢI TRỪ
GI tract
Blood
Other sites of administration
Liver
Bile
Out
Kidney
Urine
Out
Sites of action
Other sites

QUÁ TRÌNH PHÂN BỐ

PHÂN BỐ

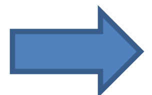
Sau khi hấp thu, số phận của thuốc tiếp tục diễn ra như thế nào?

Phân bố: là quá trình đưa thuốc từ máu đến các mô

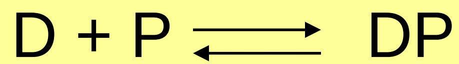
Phân bố thuốc vào các tổ chức

Phụ thuộc

- LK thuốc – protein huyết tương: chỉ dạng tự do mới được phân phối
- Tưới máu của mô: mô nào có lưu lượng máu cao sẽ nhận được nhiều thuốc
- Khả năng thấm của thuốc:
    - Đặc tính lý hóa của thuốc: tính tan trong lipid dễ khuyêch tán vào mô
    - Cấu trúc mao mạch của mô
    - Ái tính đặc biệt với các tổ chức



LIÊN KẾT THUỐC- PROTEIN HUYẾT TƯƠNG



$$K_a = \frac{[DP]}{[D]\cdot[P]}$$

- ✓Loại protein gắn: Chủ yếu liên kết với albumin
- ✓Thường thuận nghịch
- ✓Dạng liên kết không có tác dụng
- ✓Khả năng liên kết mạnh yếu tùy thuốc
- ✓Không có tính đặc hiệu, Cạnh tranh liên kết:
- ✓Bệnh lý/sinh lý => thay đổi

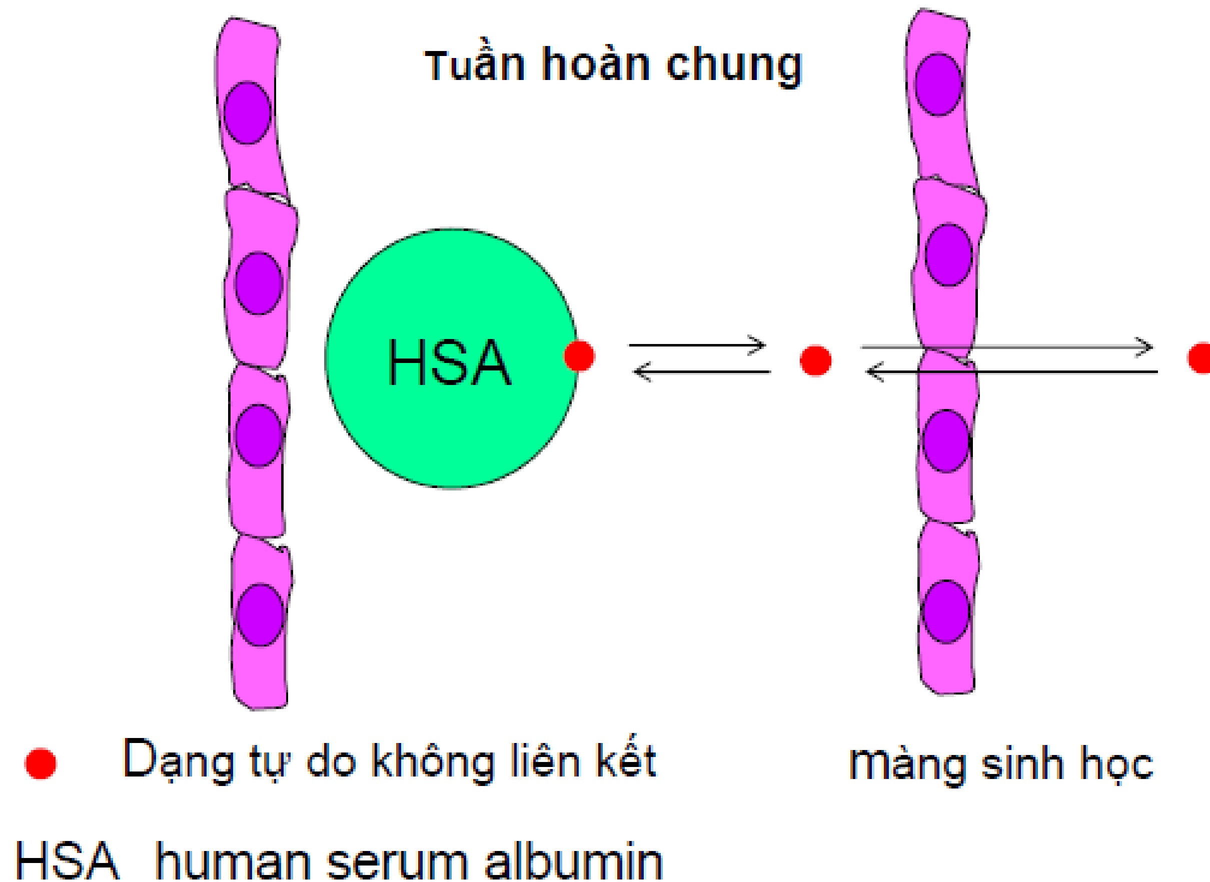


LIÊN KẾT THUỐC – PROTEIN HUYẾT TƯƠNG

Acid yếu	Base yếu	Cả 3 loại protein HT
albumin	**α_1-glycoproteine acid**	**Albumin** **α_1-glycoproteine acid** **lipoprotein**
Acid clofibric Acid salicylic Acid valproic Phenylbutazon Warfarin Diazepam Ibuprofen Furosemid	Disopyramid Erythromycin Bupivacain Verapamil	Desipramin Imipramin Propranolol Quinidin Rifampicin Ticlodipin

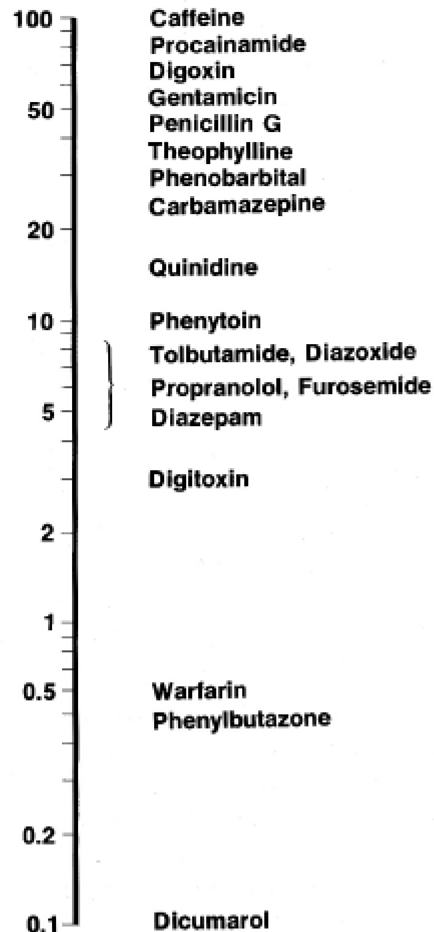
Ý NGHĨA LIÊN KẾT THUỐC- PROTEIN

DƯỢC LỰC HỌC



Ý NGHĨA LIÊN KẾT THUỐC- PROTEIN

DƯỢC LỰC HỌC



Tương quan dạng tự do/liên hợp và hoạt tính

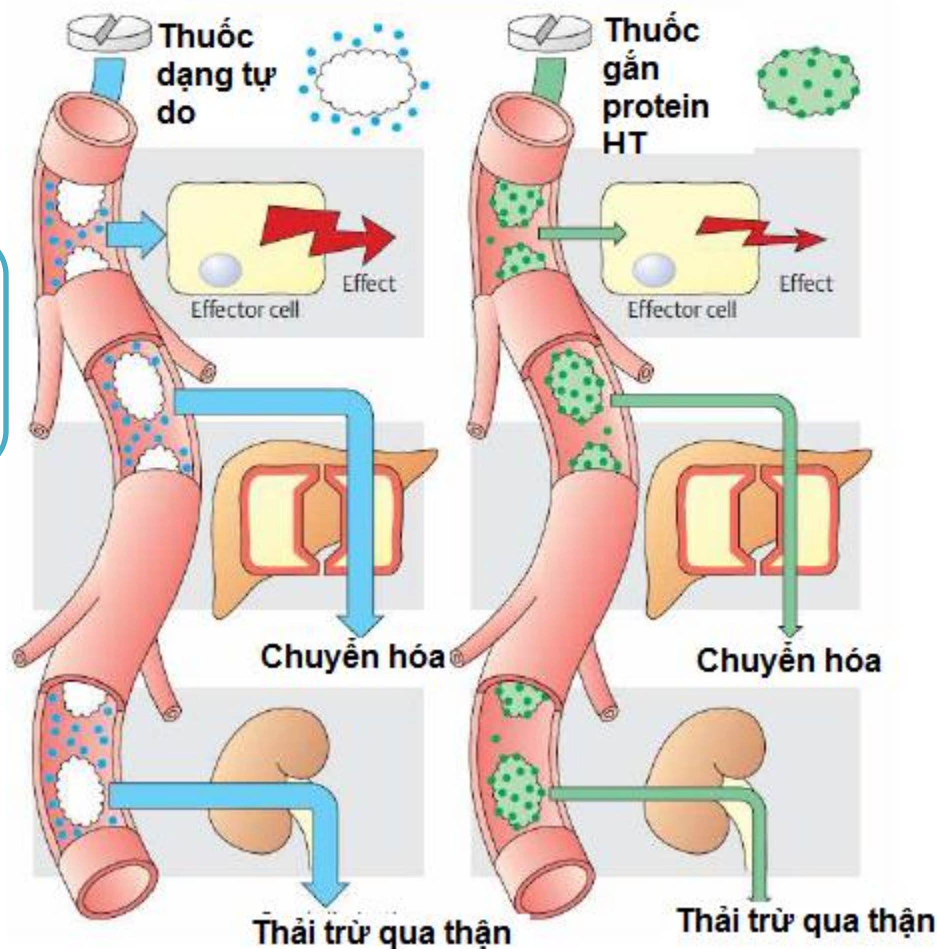
→ thuốc có khoảng điều trị hẹp: Phenytoin (95%), digitoxin (98%)

→ Khó dự đoán tác dụng nếu chỉ dựa vào LK protein huyết tương: Amoxicillin (15%) vs dicloxacillin (95%)

Ý NGHĨA LIÊN KẾT THUỐC- PROTEIN

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dạng liên kết không có tác dụng



LIÊN KẾT THUỐC – PROTEIN HUYẾT TƯƠNG

Liên kết mạnh (>75%)		
Erythromycin 93	Rifampicin 89	Warfarin 99
Dicoumarol 99		…n 97
Phenylbutazon 99		
Acid salicylic 81		…93
Furosemid 98		…98
Chlorpromazin 90	Dexamethason 77	Imipramin 96
	Clofibrat 97	Nortriptylin 95
Liên kết trung bình		
Penicillin G 52	Sulfadiazin 45	Phenobarbital 50
Chloramphenicol…		…id 55
Aspirin 61		…cin 35
Quinidin 75		…n 59
Liên kết yếu/k…		
Ampicillin 13	Cephalexin 9	Gentamicin 10
Digoxin 29	Tetracyclin 24	Allopurinol 0
Paracetamol 4	Isoniazid 0	

Thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương => Vd nhỏ, thải trừ chậm, thời gian tồn lưu lâu

Thuốc liên kết yếu với protein huyết tương => Vd lớn, thải trừ nhanh



Ý NGHĨA CỦA LIÊN KẾT THUỐC – PROTEIN

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Liên kết thấp → ↑ V_d

Dạng tự do ↓

drug	V L/70 kg	f_u	% bound in plasma
naproxen	10	0.002	99.8
warfarin	10	0.01	99.0
cephalexin	18	0.86	14.0
amikacin	19	0.96	4.0
indomethacin	20	0.10	90.0
erythromycin	55	0.16	84.0
tetracycline	105	0.35	65.0
verapamil	350	0.10	90.0
labetalol	660	0.50	50.0
fluoxetine	2500	0.06	94.0
chloroquine	13 000	0.39	61.0

V_d ↓

Ý NGHĨA CỦA LIÊN KẾT THUỐC – PROTEIN

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thải trừ thuốc

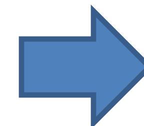
	Liên kết (%)	t1/2 (h)
Sulfamid kinh điển		
- Sulfathiazol	55	3
Sulfamid bán chậm		
- Sulfadiazin	45	15
Sulfamid chậm		
- Sulfamethoxydiazin	50	40
Sulfamid siêu chậm		
- Sulfamethoxypyrazin	65	70
- Sulfadoxin	95	150

Ý NGHĨA CỦA LIÊN KẾT THUỐC – PROTEIN

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ảnh hưởng của LK protein đến đặc tính DĐH của 2 glycosid trợ tim

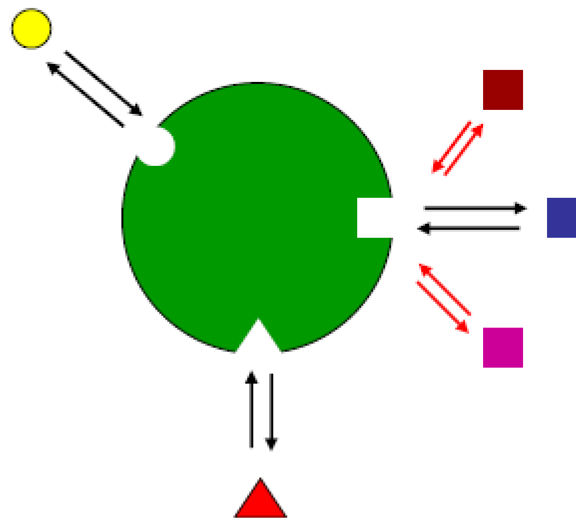
	LK protein (%)	Vd (l/kg)	t1/2 (h)	Thải trừ
Digoxin	25	9,14	42	Lọc qua cầu thận
Digitoxin	97	0,51	166	Chuyển hóa ở gan, thải qua mật



LIÊN KẾT THUỐC- PROTEIN HUYẾT TƯƠNGC

CẠNH TRANH LIÊN KẾT

LIÊN KẾT THUỐC – PROTEIN HUYẾT TƯƠNG



Hai thuốc cùng gắn vào một vị trí trên protein HT có thể xảy ra cạnh tranh

Ý NGHĨA LIÊN KẾT THUỐC- PROTEIN

TƯƠNG TÁC THUỐC- CHỈ CÓ Ý NGHĨA/ĐIỀU TRỊ KHI

Điều kiện

- Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (> 90%)
- Có ái lực cao: các acid yếu LK với albumin
- Vd bé → thuốc chủ yếu ở huyết tương, ít ở mô
- Có khoảng điều trị hẹp

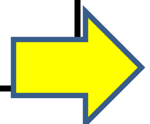
Ý NGHĨA CỦA LIÊN KẾT THUỐC – PROTEIN

ĐIỀU TRỊ

Tương tác thuốc

Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (> 90%)

Kháng vitamin K	Acenocoumarol	98
	Dicoumarol	98
	Phenindione	90
	Warfarin	97
Sulfamid hạ đường huyết	Chlorpropamid	92
	Glibenclamid	97
	Glyclazid	98
	Tolbutamid	95
Khác	Digitoxin	98
	Phenytoin	95

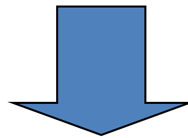


Ý NGHĨA LIÊN KẾT THUỐC- PROTEIN

TƯƠNG TÁC THUỐC- CHỈ CÓ Ý NGHĨA/ĐIỀU TRỊ KHI

Điều kiện

- Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (> 90%)
- Có ái lực cao: các acid yếu LK với albumin
- Vd bé → thuốc chủ yếu ở huyết tương, ít ở mô
- Có khoảng điều trị hẹp



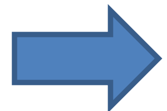
- ❑ **Kháng vitamin K**
- ❑ **Chống động kinh**
- ❑ **Sulfamid hạ đường huyết**

TƯỚI MÁU TỚI CÁC MÔ

Tổ chức	Máu (ml/min)	Tốc độ tưới máu (ml/min/100 g)
Phổi	**5000**	**1000**
Gan	**1350**	**80**
Thận	**1100**	**400**
Não	**700**	**50**
Tim	**200**	**60**
Thượng thận	**25**	**120**
Cơ	**750**	**2.5**
Da	**300**	**4**
Xương	**250**	**2**
Mô mỡ	**200**	**3**

Tưới máu tốt

Ít được tưới máu

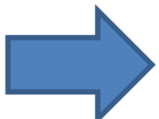


ÁI TÍNH ĐẶC BIỆT VỚI CÁC TỔ CHỨC

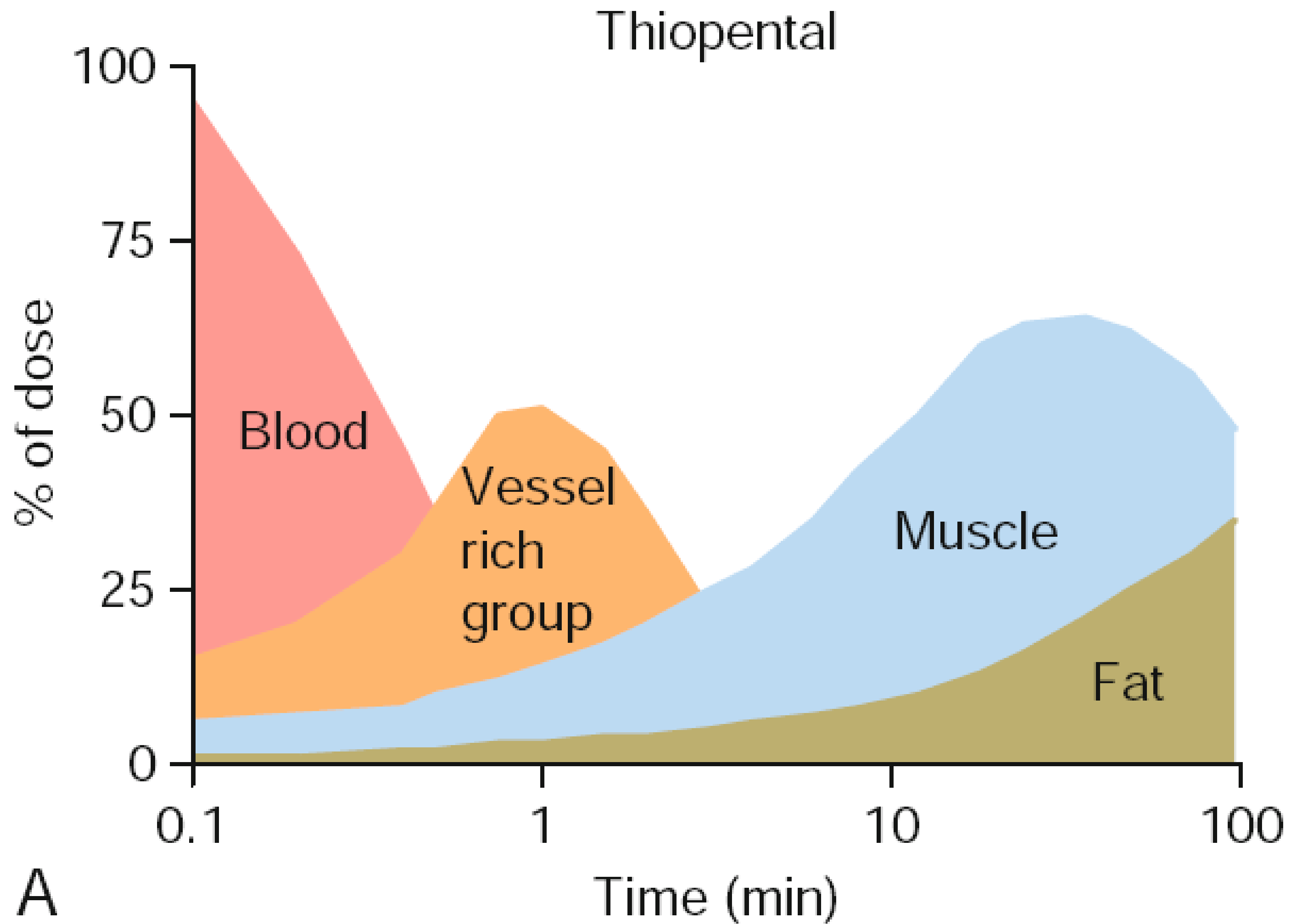
Phân bố thuốc vào các tổ chức

Ái tính đặc biệt với tổ chức

- ❑ Nơi đó sinh tác dụng (Tổ chức đích): NSAIDs - ổ viêm, thuốc ngủ gắn vào TKW, iod gắn vào tuyến giáp…
- ❑Nơi đó không sinh tác dụng: độc tính
  - ➢ Tetracyclin – Ca^{++} của xương, răng
  - ➢ Quinolon - sụn tiếp hợp
  - ➢ Kháng sinh aminosid - vỏ thận, ốc tai - tiền đình
  - ➢ Phenothiazin/chloroquin: melanin của võng mạc, da=> độc tính trên võng mạc



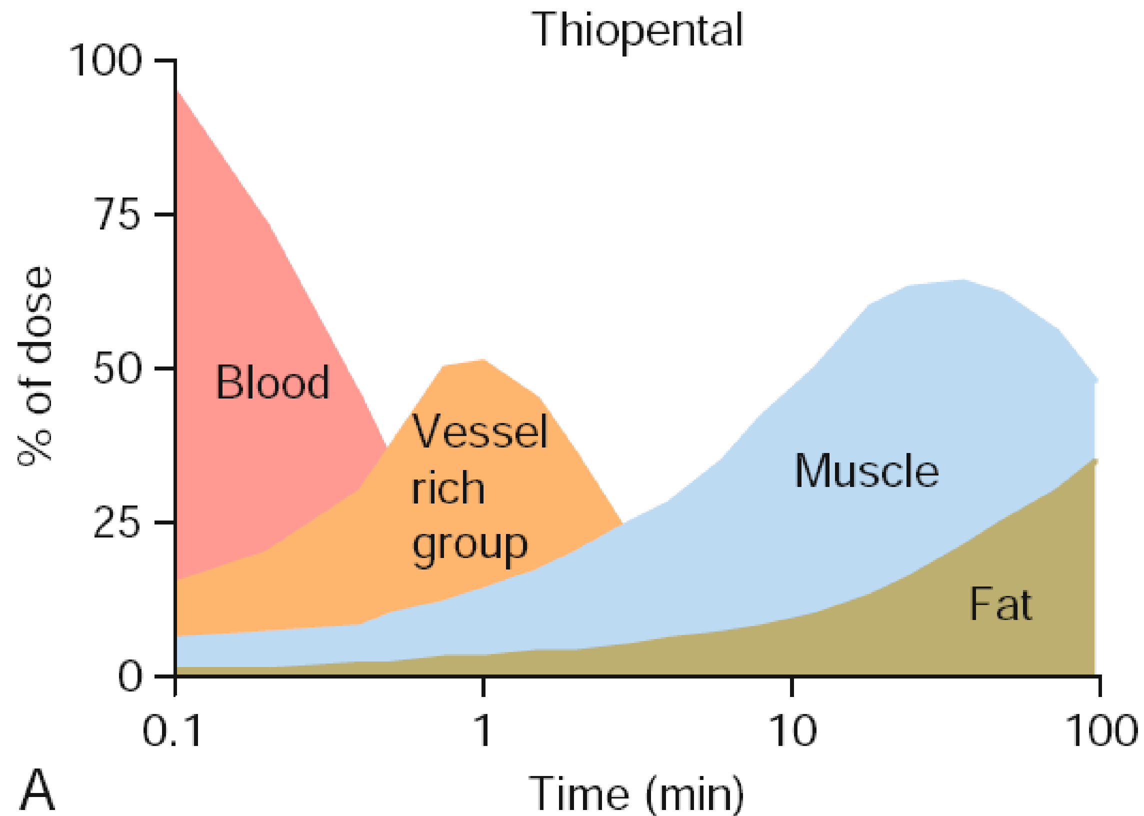
HIỆN TƯỢNG TÁI PHÂN BỐ



HIỆN TƯỢNG TÁI PHÂN BỐ

Tỉ lệ thuốc trong mô mỡ

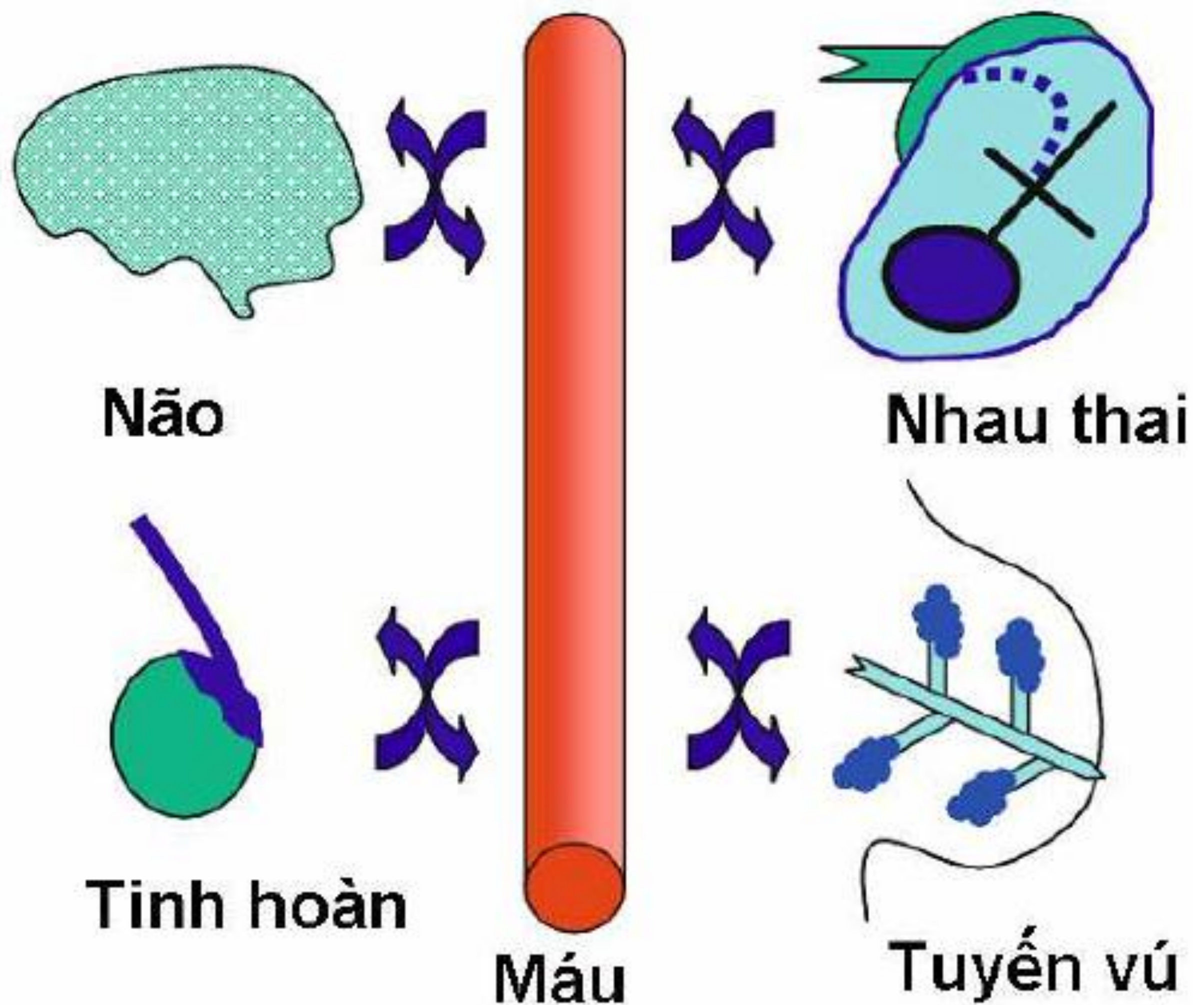
1 số thuốc có hệ số lipid/nước cao vd thiopental, hệ số này = 10 => thuốc tích lũy lượng lớn/ mô mỡ => giải thích cho td mê nhanh, ngắn khi dùng 1 liều, td kéo dài khi dùng lặp lại



Hiện tượng tái phân bố của thiopental

CẤU TRÚC MAO MẠCH CÁC MÔ

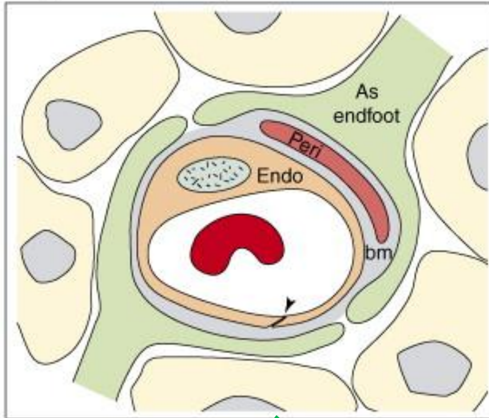
PHÂN BỐ THUỐC VÀO CÁC TỔ CHỨC

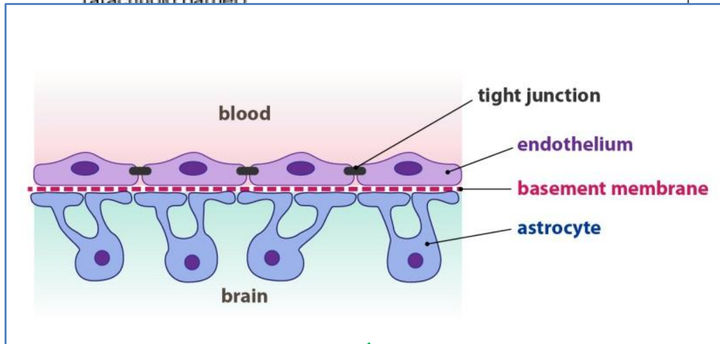


Một số cơ quan/tổ chức có hàng rào cản trở phân bố thuốc

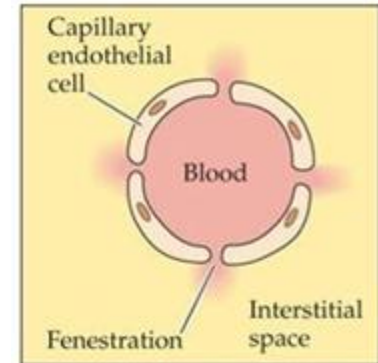
PHÂN BỐ THUỐC QUA HÀNG RÀO MÁU NÃO

(blood–brain barrier)



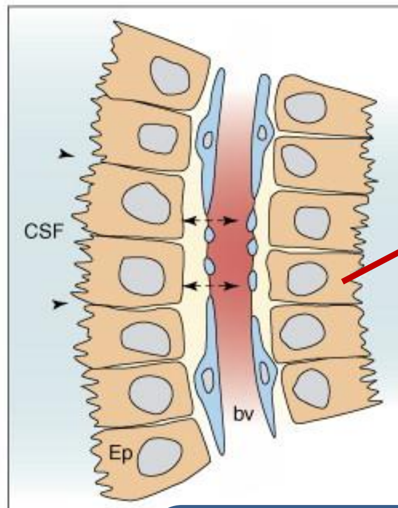


Hàng rào máu-não

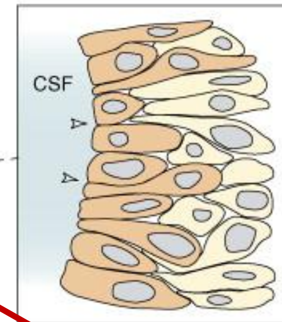


Mạch máu thông thường

(b) Choroid plexus (blood–CSF barrier)

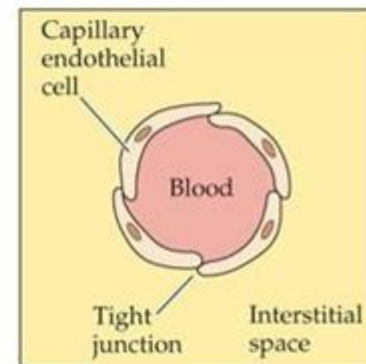


(d) Neuroependyma (fetal CSF–brain barrier)

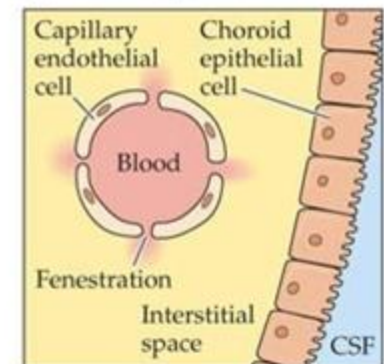


Hàng rào máu-dịch não tủy

(B) Brain capillary



(C) Choroid plexus



PHÂN BỐ THUỐC QUA HÀNG RÀO MÁU NÃO

Thuốc khó thấm qua hàng rào máu não

❑ **Khuyếch tán thụ động**

- Các chất thân lipid dễ thấm: thiopental
- Gentamicin/penicillin phân cực khó thấm
- Thuốc ở dạng liên kết, các ion không thấm
- Tính thấm thay đổi: sinh lý (trẻ em), bệnh lý (viêm màng não)

❑ **Chất mang (hệ vận chuyển tích cực): levodopa**

❑ **Ý nghĩa:**

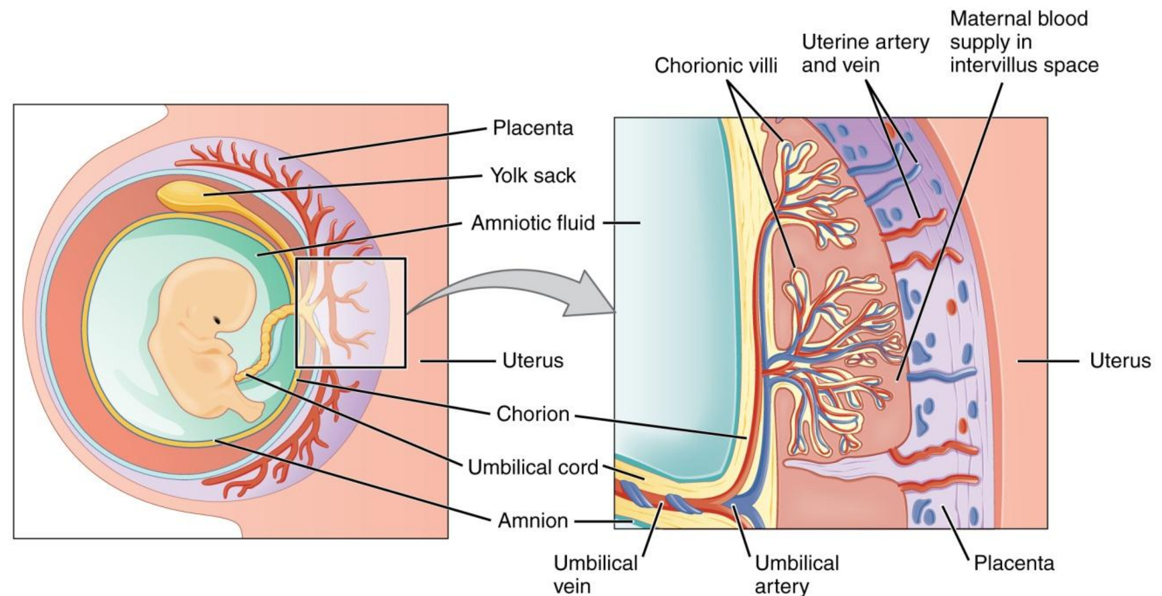
- Tác dụng ngoại biên hay trung ương: atropin vs buscopan
- Điều trị viêm màng não: các cephalosporin thế hệ 3 và 4

Phân bố thuốc qua rau thai

Đặc điểm của rau tha



Là 1 hàng rào tách máu con từ máu mẹ



Phân bố thuốc qua rau thai

Đặc điểm của rau thai?

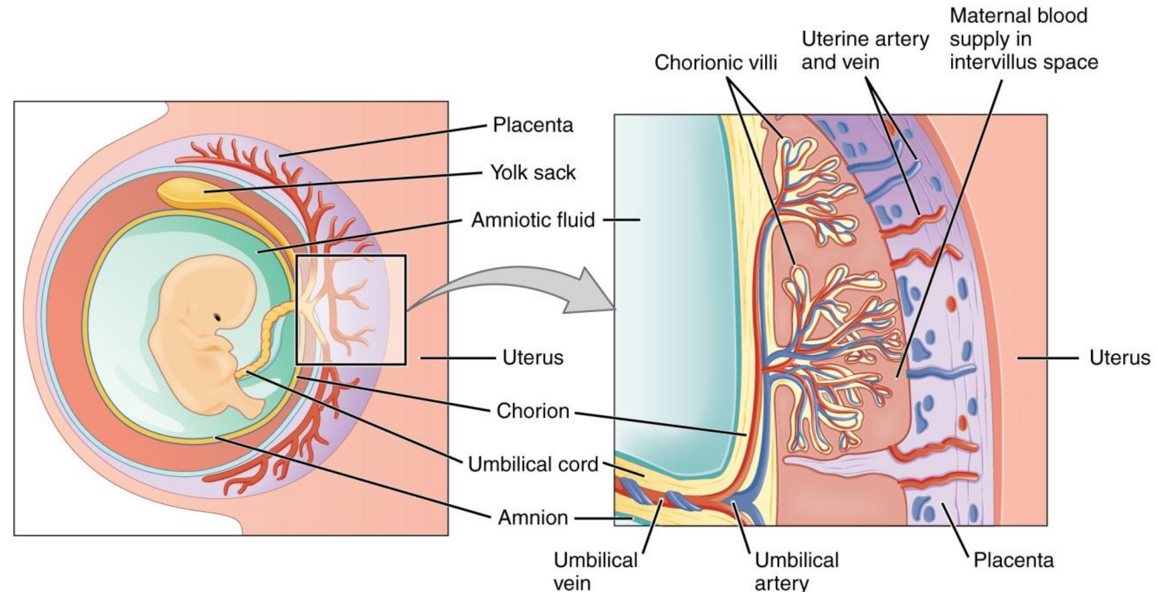
- Bề dày: 25µm

  → lúc cuối: 2-6µm

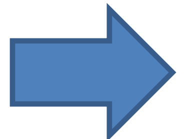
- Diện tích trao đổi lớn: $50m^2$

- Lưu lượng máu cao: 500mL/phút

- Hệ thống chất vận chuyển phong phú



→ Các thuốc dễ đi qua hàng rào rau thai



THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ĐẶC TRƯNG CỦA QUÁ TRÌNH PHÂN BỐ

TH□ T□CH PHÂN B□ Vd
(VOLUME OF DISTRIBUTION)

*V_d là th□ t□ch **gi□ □□nh** c□a c□c d□ch c□ th□ mà thu□c c□ trong c□ th□ phân b□ v□i **n□ng □□ b□ng n□ng □□ thu□c trong huy□t tư□ng.***

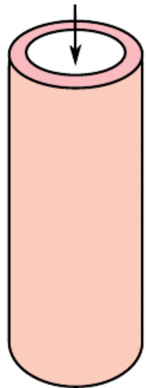
$$V_d = \frac{D}{C_p}$$

-Tính toán liều tải ban đầu
- Dự đoán khả năng phân bố của thuốc trong cơ thể

D: Liều dùng coi như được hấp thu hoàn toàn (tiêm tĩnh mạch)
Cp: nồng độ thuốc trong huyết tương

THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd

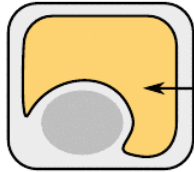
Thê tích trong lòng mạch (5%)





Thể tích dịch nội bào (40%)

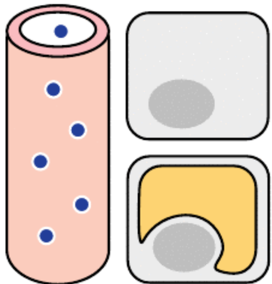
Thể tích dịch kẽ (15%)



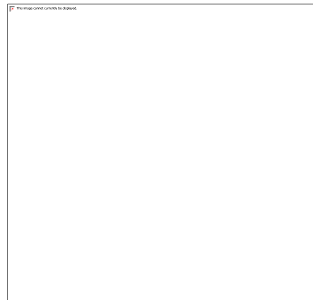
Mỡ (1%)

typical liquid volumes are in % (in L for a man of 70 kg):

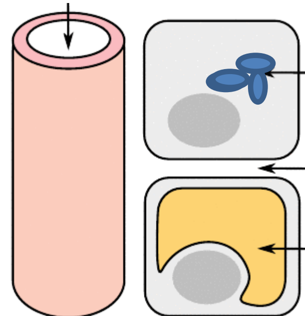
total water:	60% (50-80%)	42 L
intracellular volume:	40%	28L
extracellular volume:	20%	14L
plasma volume:	4%	3L
blood volume:	8%	5.5L



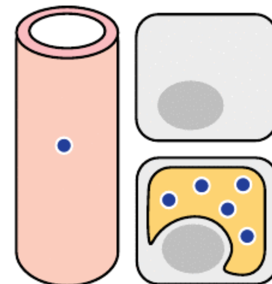
Thuốc có KTPT lớn, gắn Pr => tập trung trong huyết tương Vd< 4 L



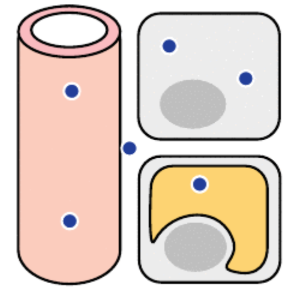
Thuốc có KTPT nhỏ, tan/nước => tập trung dịch kẽ + huyêt tương 4< Vd< 14



Thuốc thân lipid, tập trung trong nội bào 14< Vd<28L

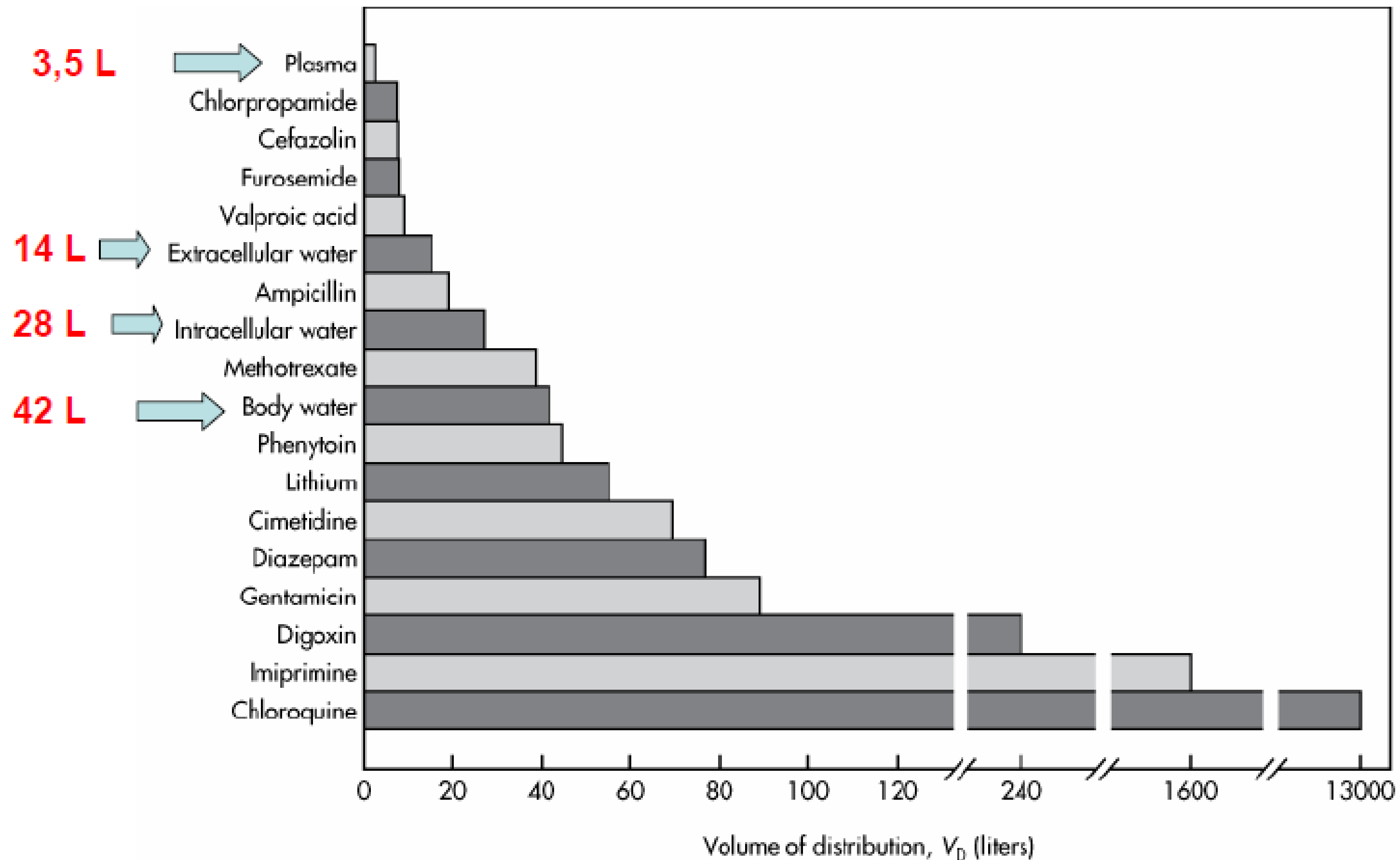


Thuốc rất thân lipid => tập trung trong tế bào mỡ Vd> 28 L



Thuốc phân bố khắp cơ thể Vd> 42 L

THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd



Source: Shargel S, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th Edition: http://www.accesspharmacy.com

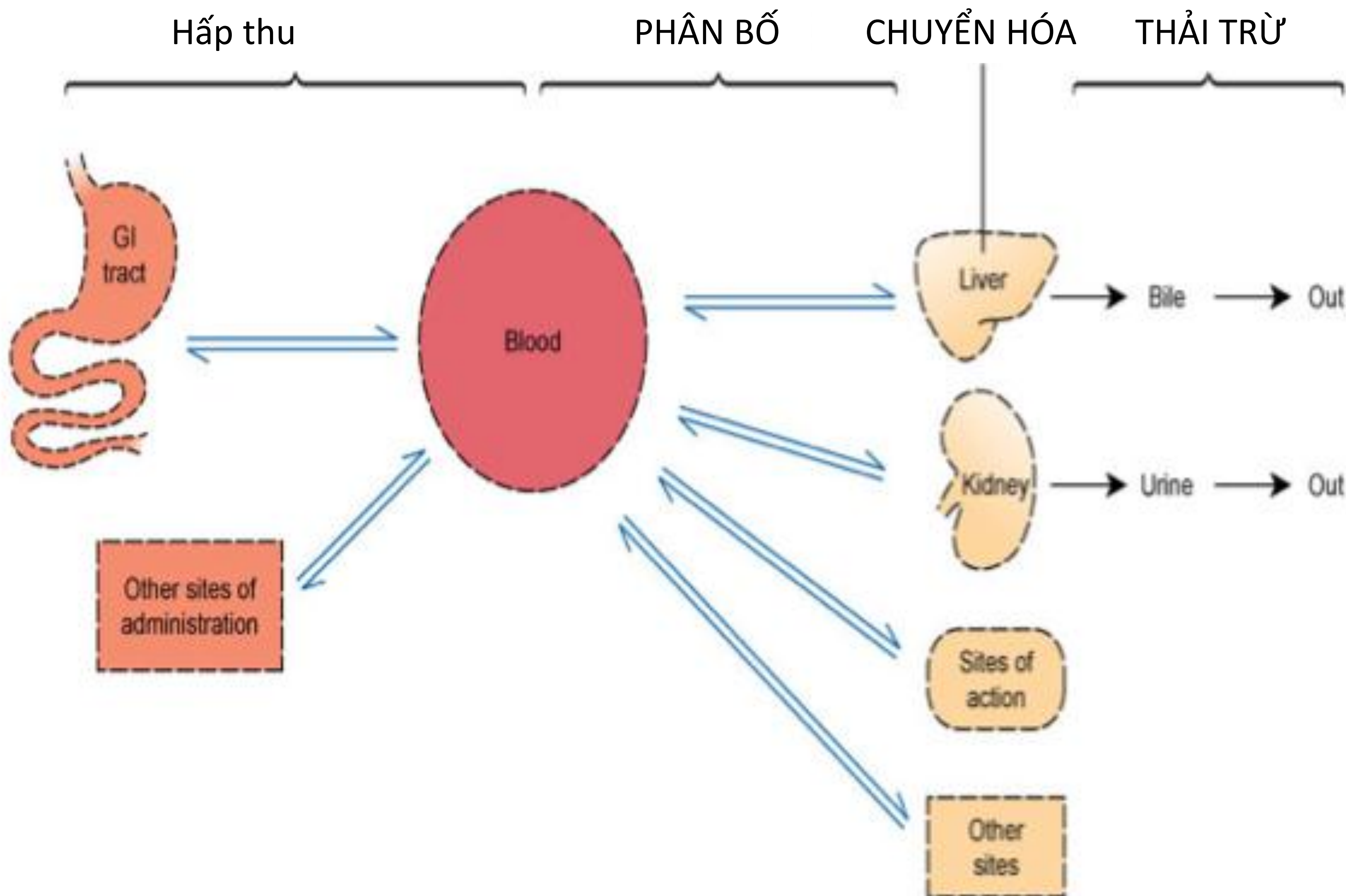
MỤC TIÊU HỌC TẬP

PHẦN CHUYỂN HÓA

6. Phân tích được ảnh hưởng của chuyển hóa thuốc đến tác dụng sinh học và độc tính của thuốc.
7. Trình bày được khái niệm hiện tượng cảm ứng và ức chế enzym và vận dụng được để giải thích ý nghĩa của hiện tượng này trong sử dụng thuốc.

PHẦN THẢI TRỪ

1.Trình bày các cơ chế thải trừ thuốc qua thận, phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thải trừ thuốc qua thận
2. Trình bày cơ chế thải trừ thuốc qua mật, ý nghĩa của chu kì gan-ruột với tác dụng của thuốc
3. Trình bày được khái niệm, công thức tính, và ý nghĩa của một số thông số dược động cơ bản: hệ số thanh thải, hệ số chiết tách gan, thời gian bán thải.



Hấp thu
PHÂN BỐ
CHUYỂN HÓA
THẢI TRỪ
GI tract
Blood
Other sites of administration
Liver
Bile
Out
Kidney
Urine
Out
Sites of action
Other sites

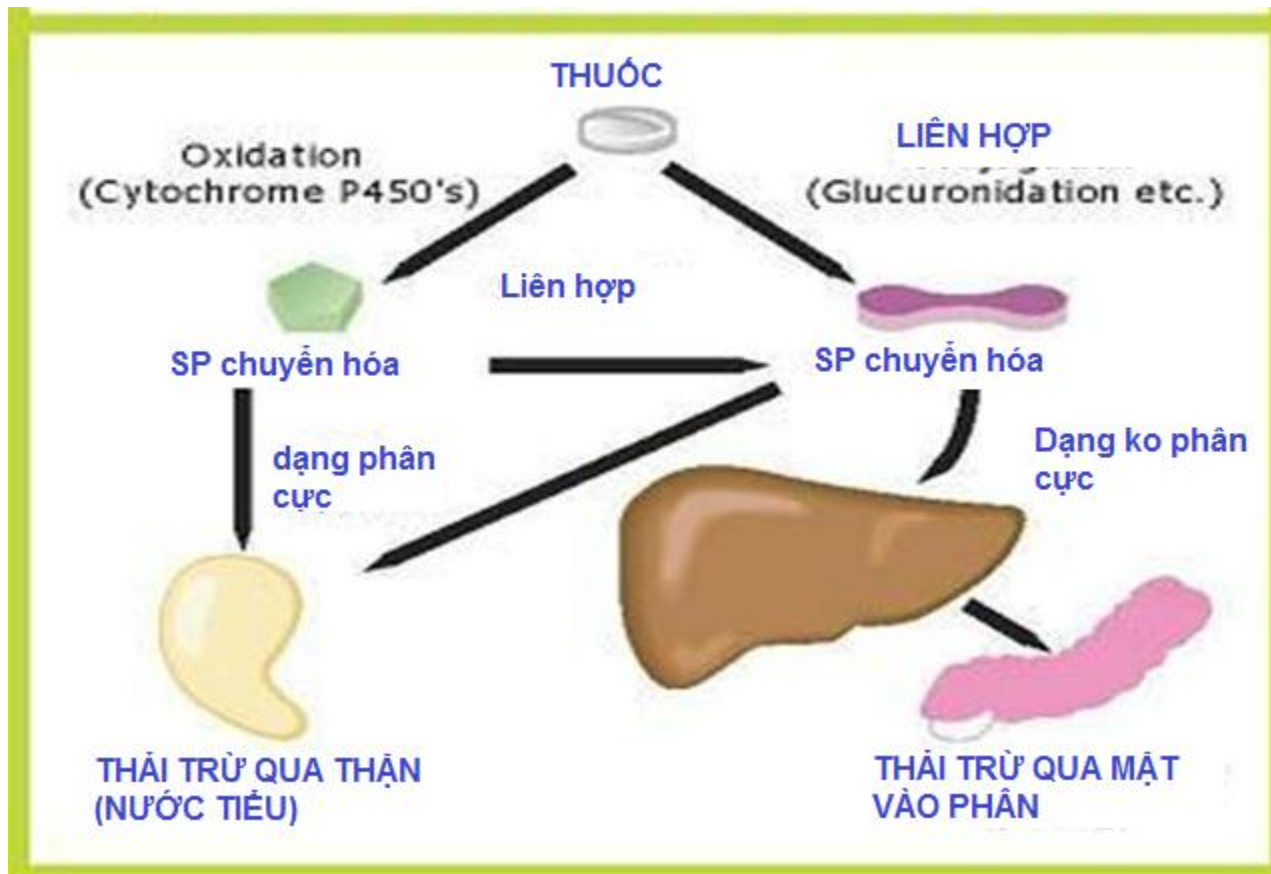
BÀI XUẤT = CHUYỂN HÓA + THẢI TRỪ

CHUYỂN HÓA

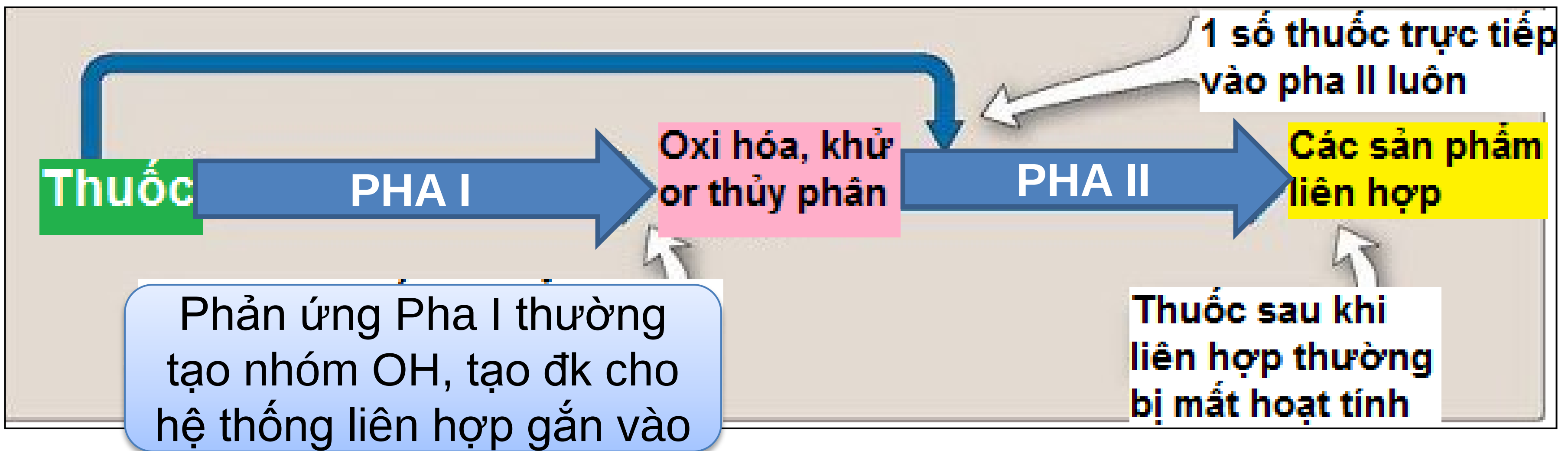
MỤC ĐÍCH

- Tăng thân nước → đào thải qua thận
- Tăng KLPT → đào thải qua mật

Gan là nơi chuyển hóa chính



CHUYỂN HÓA

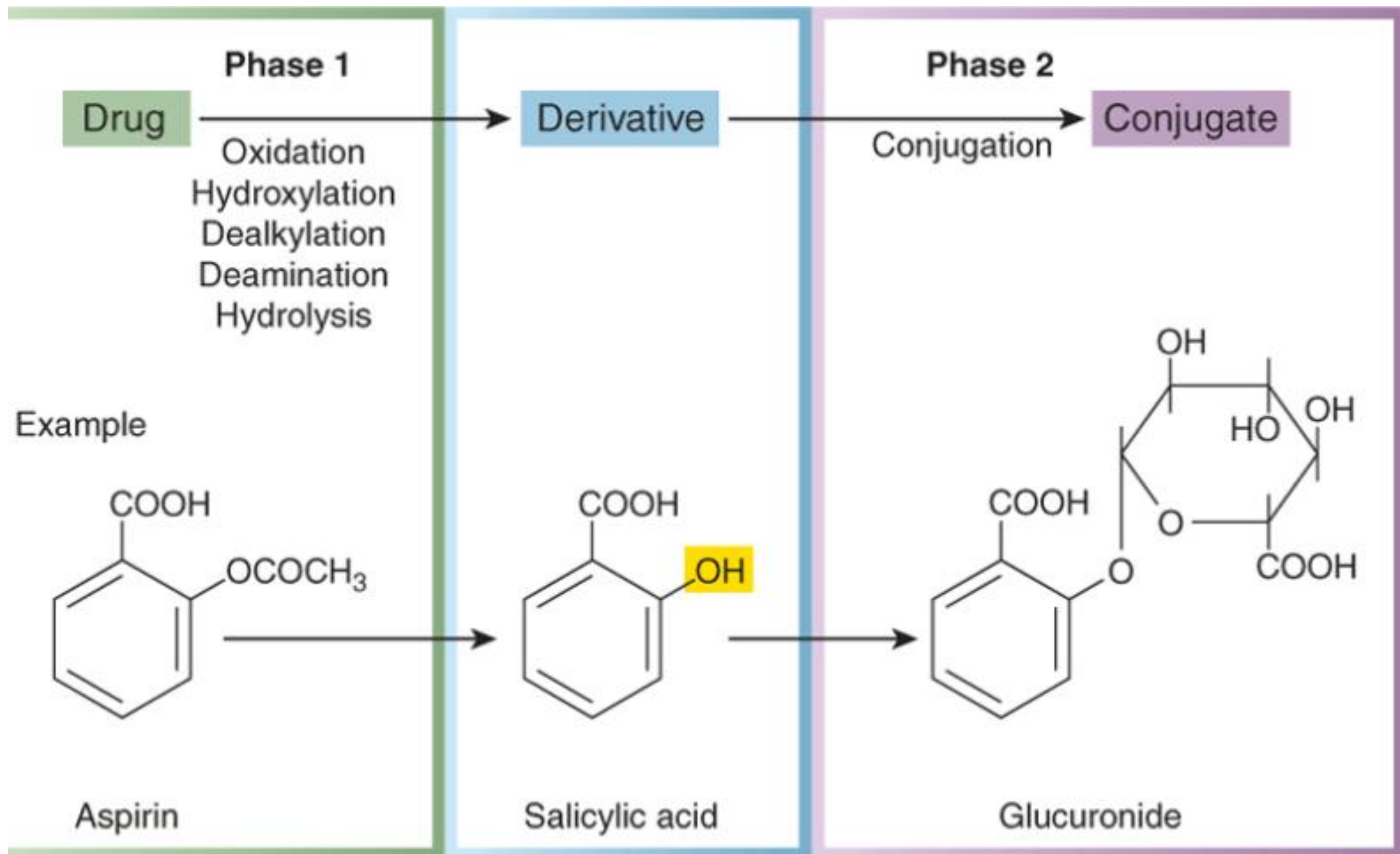


Thuốc 1: bỏ qua pha 1, chỉ chịu tác dụng của pha 2 (morphin)

Thuốc 2: bị chuyển hóa qua cả 2 pha (đa số thuốc)

Thuốc 3: không bị chuyển hóa, đào thải nguyên vẹn (kháng sinh aminosid)

CHUYỂN HÓA



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Figure 8-1 **The two phases of drug metabolism.**

Ý NGHĨA CỦA CHUYỂN HÓA THUỐC

- Phần lớn các thuốc bị giảm hoặc mất độc tính, giảm hoặc mất tác dụng: aspirin -> acid salicylic, Morphin
- Một số thuốc qua CH vẫn có TD: diazepam -> oxazepam
- Một số thuốc chỉ sau khi CH mới có tác dụng: levodopa -> dopamin (điều trị parkinson)
- Một số chất sau khi CH lại ↑ độc tính

Ý NGHĨA CỦA CHUYỂN HÓA THUỐC

QUA CHUYỂN HÓA GIẢM HOẶC MẤT TÁC DỤNG

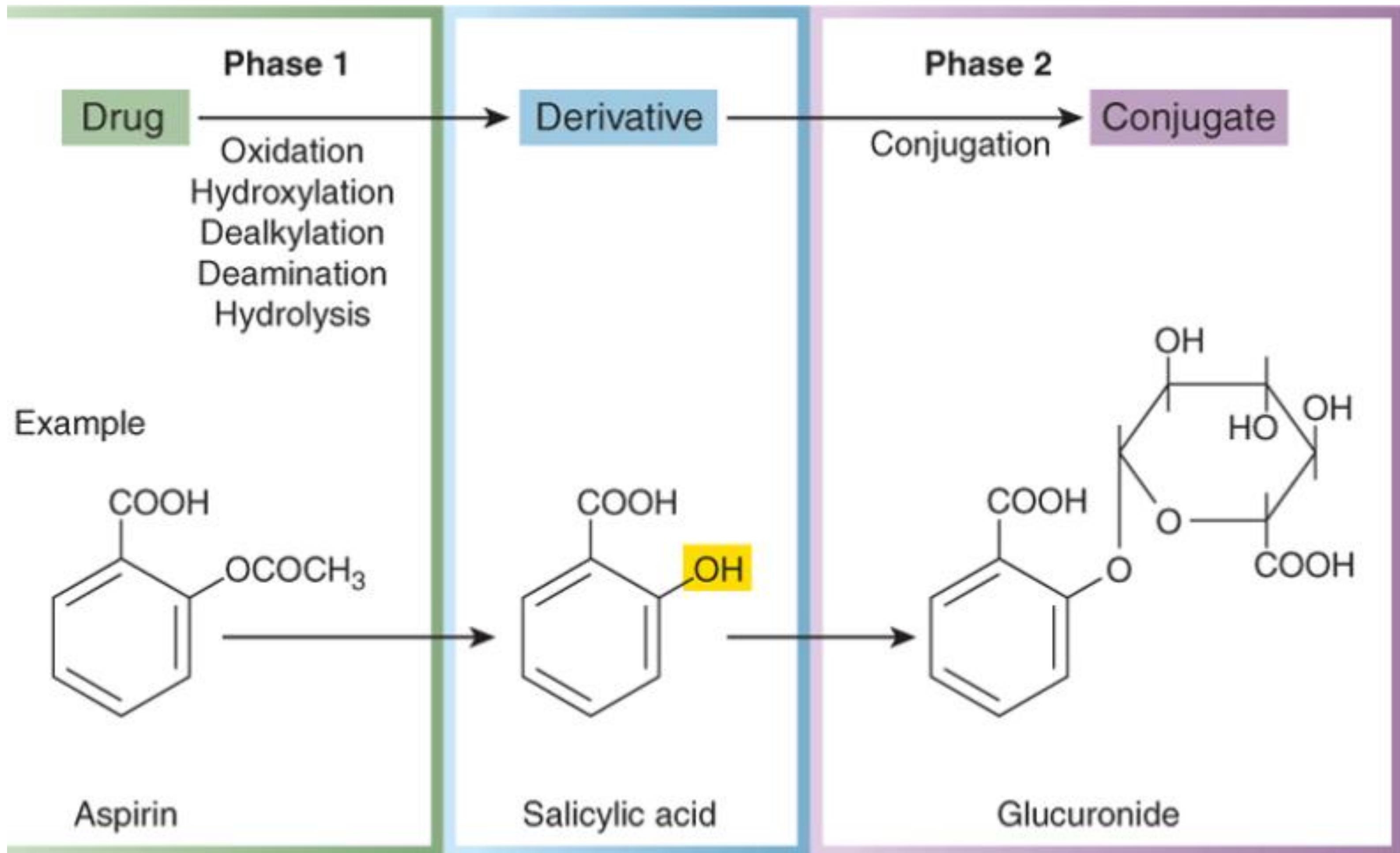


Figure 8-1 **The two phases of drug metabolism.**

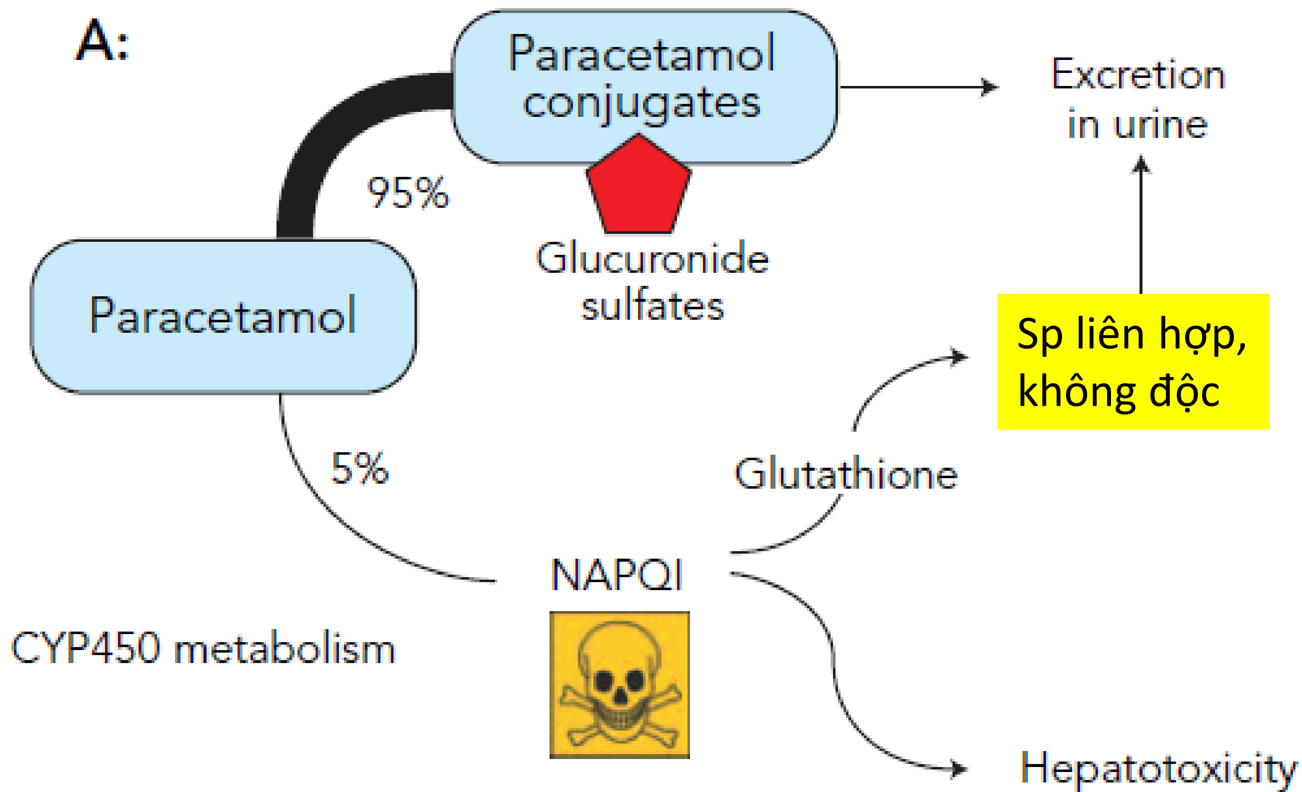
Ý NGHĨA CỦA CHUYỂN HÓA THUỐC

QUA CHUYỂN HÓA MỚI TẠO DẪN CHẤT CÓ HOẠT TÍNH

Tiền thuốc	Dạng có hoạt tính
Chloral hydrate	Trichloroethanol
Phenacetin	Paracetamol
6- Mercaptopurine	6- Mercaptopurine ribonucleotide
Cortisone	Hydrocortisone
Prednisone	Prednisolone
Tal – Ampicillin	Ampicillin
Piv – Ampicillin	Ampicillin
Bac – Ampicillin	Ampicillin
Chlorazepate	Desmethyldiazepam (Nordazepam)
Enalapril	Enalaprilat
L-dopa	Dopamin

Ý NGHĨA CỦA CHUYỂN HÓA THUỐC

QUA CHUYỂN HÓA TẠO CHẤT GÂY ĐỘC



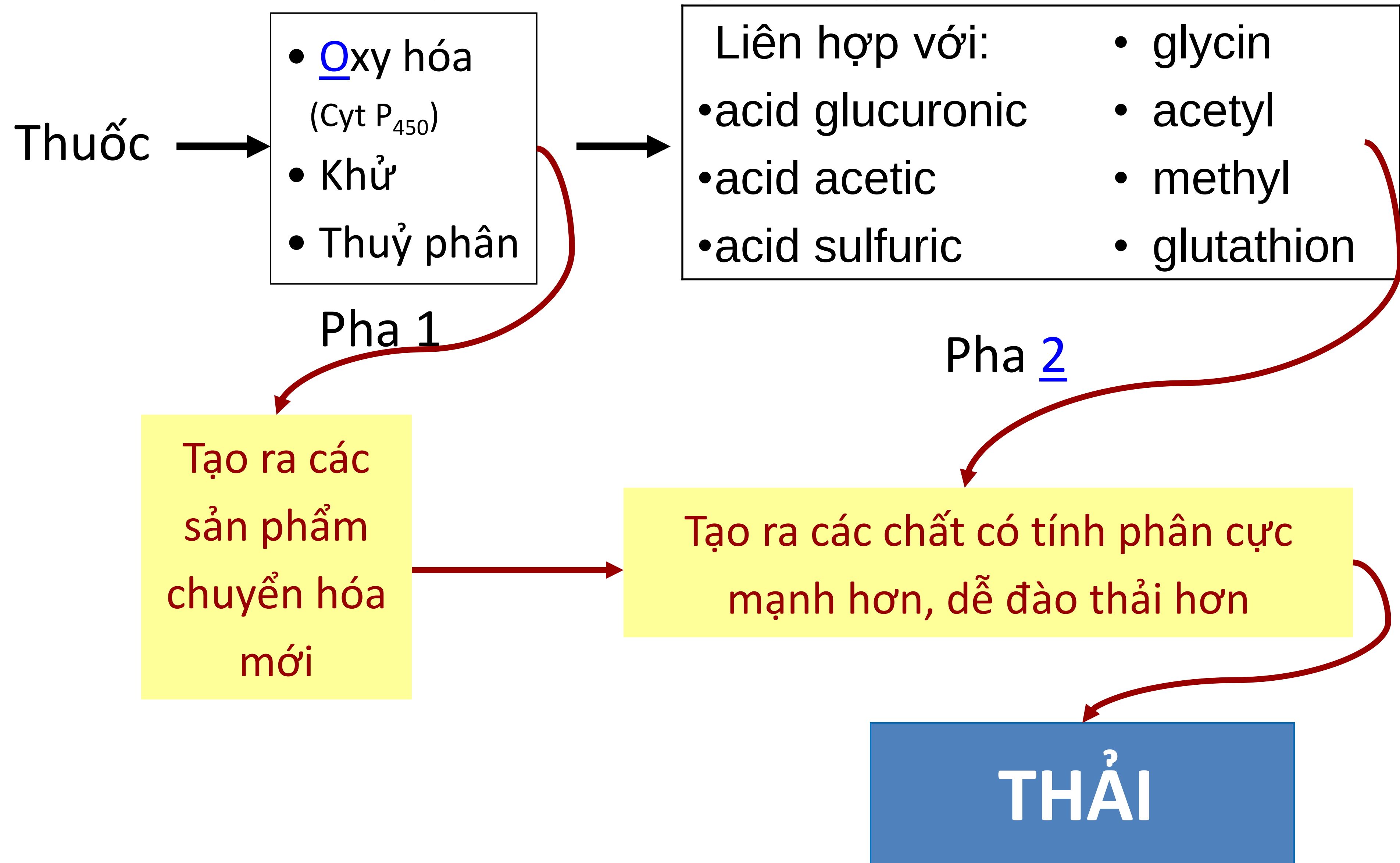
Chất gây độc với gan

Ý NGHĨA CỦA CHUYỂN HÓA THUỐC

QUA CHUYỂN HÓA TẠO CHẤT CÓ TÁC DỤNG KHÁC

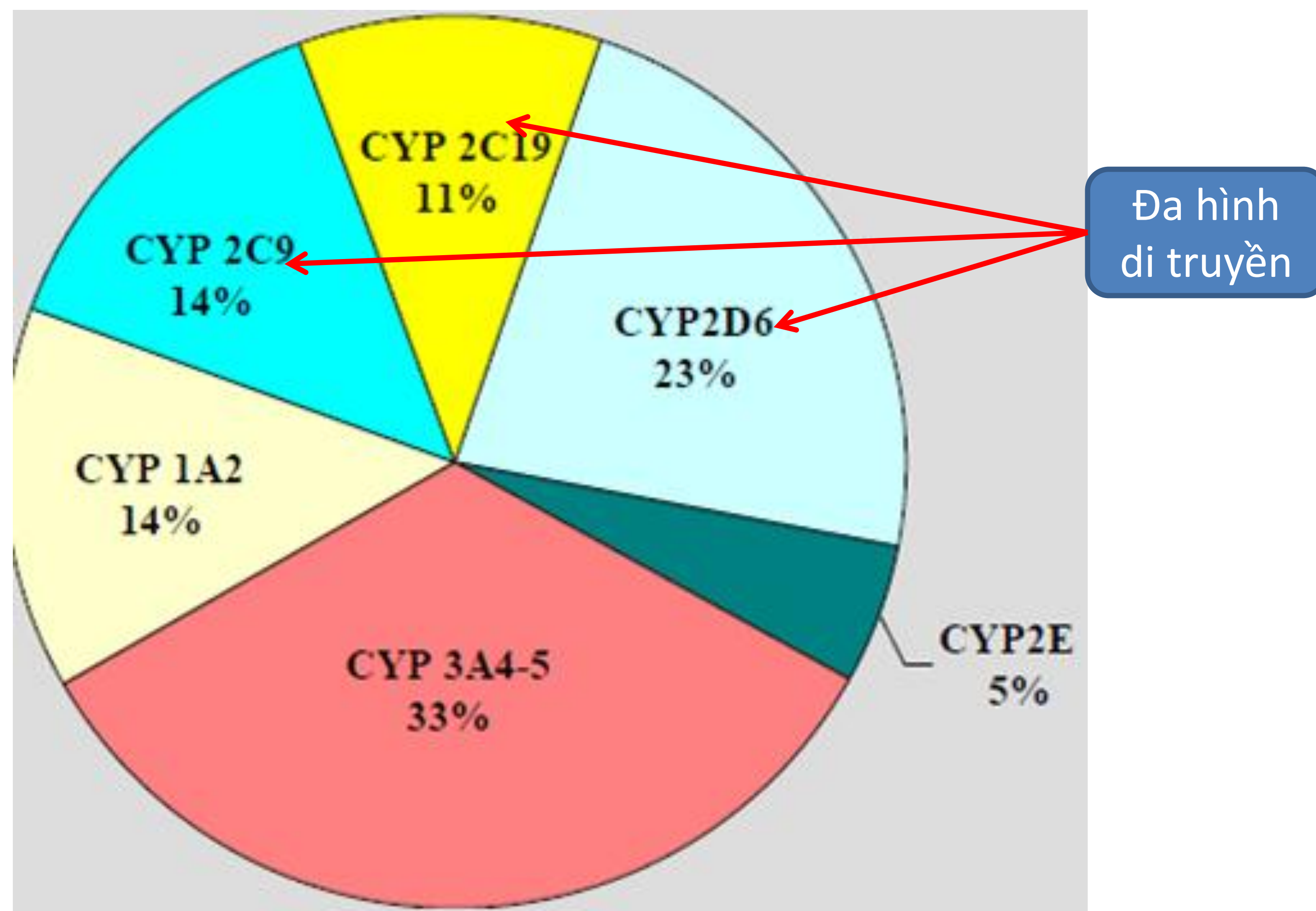
Iproniazid (Antidepressant)	Isoniazid (Antitubercular)
Diazepam (tranquilizer)	oxazepam (anticonvulsant)

Các phản ứng chuyển hóa



PHA 1 (OXY HÓA KHỬ): CYP450 CỦA MICROSOM GAN

% Thuốc chuyển hóa bởi các enzym gan



CẢM ỨNG ENZYM

Thế nào là cảm ứng enzym?

1 số thuốc có thể tăng tổng hợp 1 v nhiều loại enzym gan CYP

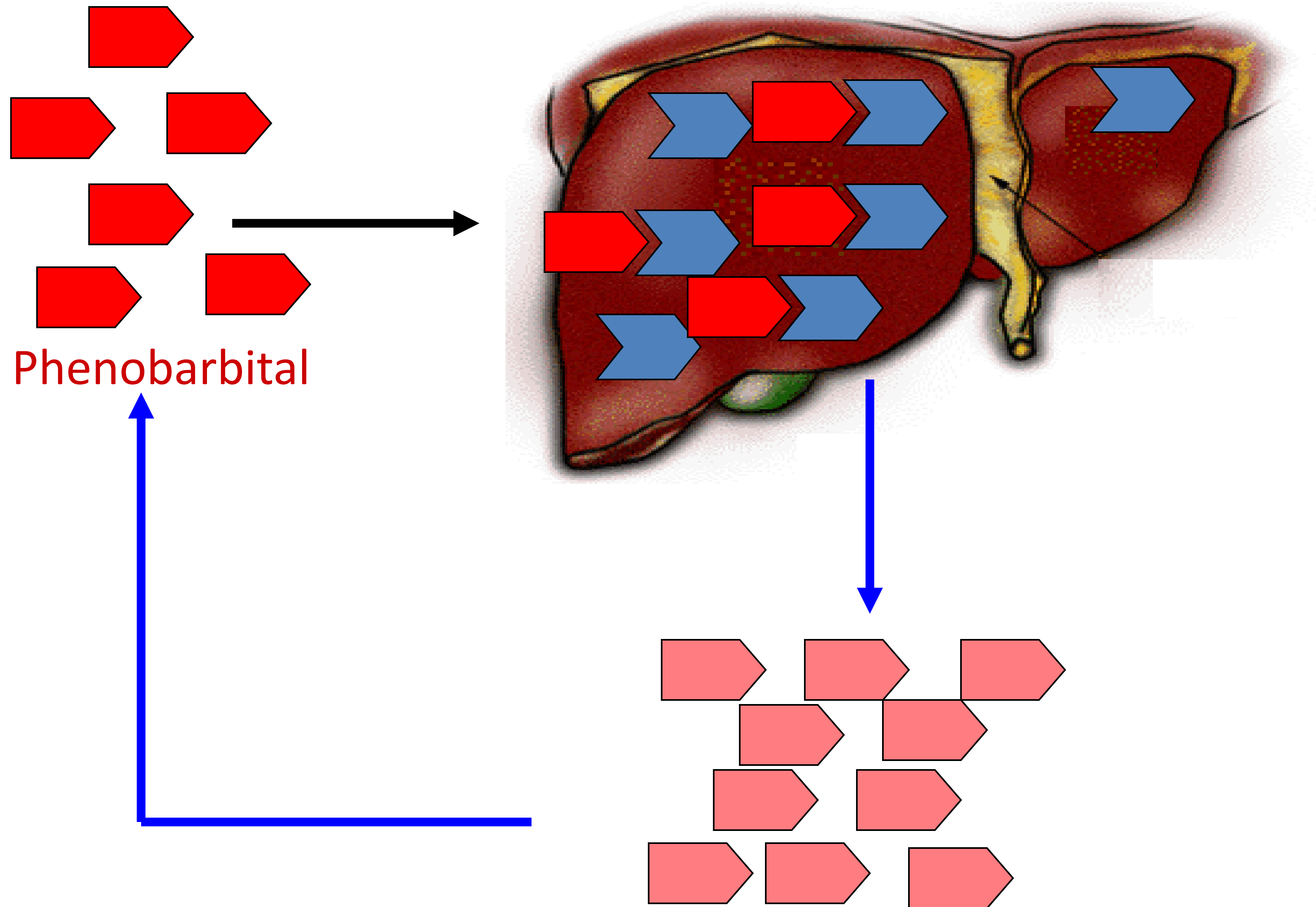
Hậu quả?

Tăng chuyển hóa thuốc dùng cùng => giảm nồng độ thuốc/huyết tương=> giảm và mất tác dụng thuốc dùng cùng

Một số thuốc gây cảm ứng E điển hình

- Phenobarbital
- Phenylbutazol
- Rifampicin
- Carbamazepin
- Grisseofulvin

Quen thuốc – tự cảm ứng



ỨC CHẾ ENZYM

Thế nào là ức chế enzym?

1 số thuốc có thể ức chế hoạt tính của 1 v nhiều loại enzym gan CYP (dạng ức chế phổ biến là cạnh tranh trên cùng 1 loại E)

Hậu quả?

Giảm chuyển hóa thuốc dùng cùng => tăng nồng độ thuốc/huyết tương=> tăng tác dụng và độc tính thuốc dùng cùng. Vd: omeprazol + wafarin, cimetidin + theophyllin

Một số thuốc gây ức chế E điển hình

- Cimetidin
- Metronidazol
- Chloramphenicol
- Isoniazid
- Clarithromycin
- ketoconazol
- Itraconazol

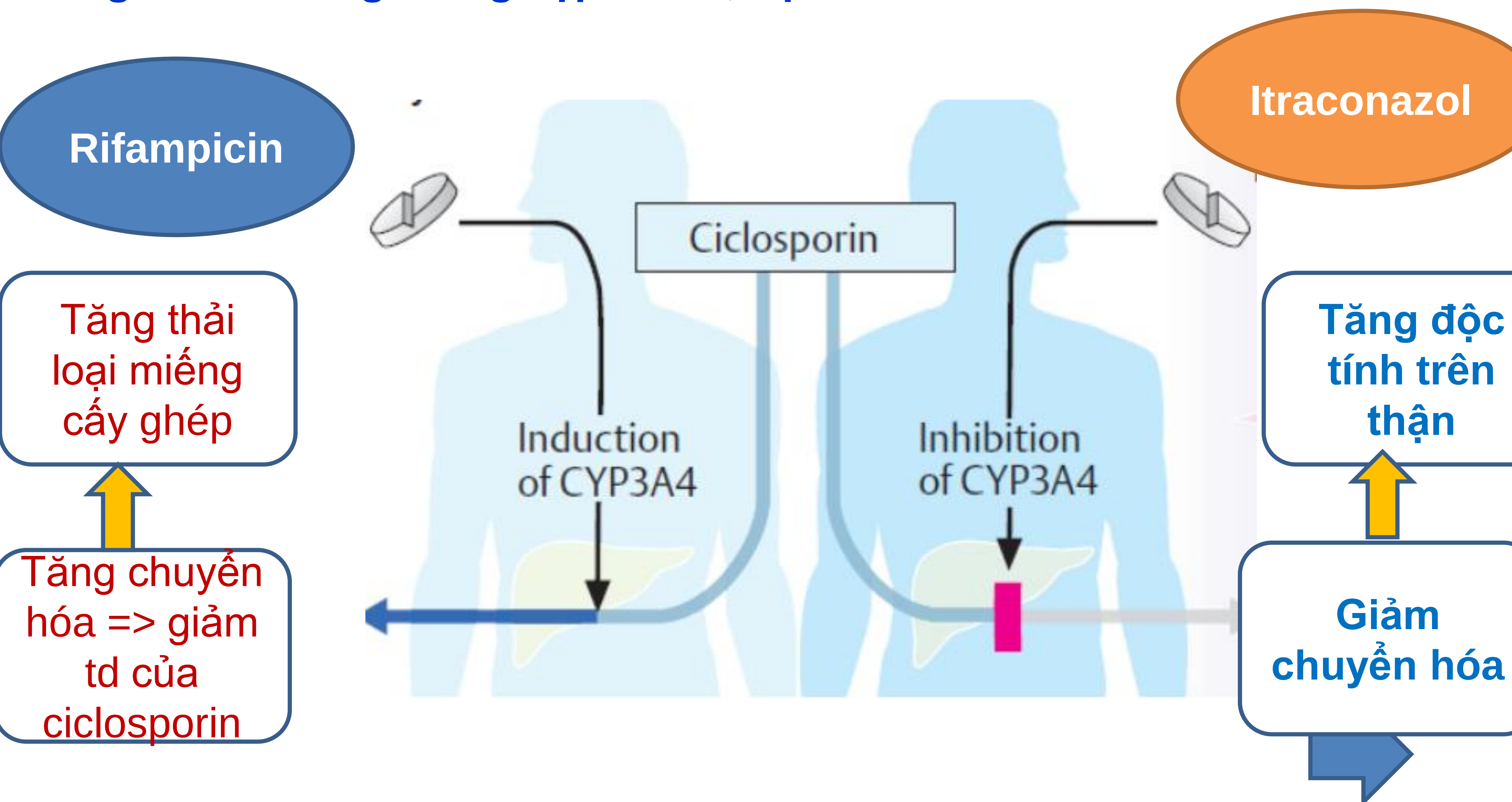
CẢM ỨNG VÀ ỨC CHẾ ENZYM

Inducers	Cytochrome	Substrates	Inhibitors
Barbecued meat, tobacco smoke, omeprazole AhR Arylhydrocarbon receptor	CYP 1A2	Clozapine, estradiol, haloperidol, theophylline	Fluoroquinolone
Phenobarbital, Rifampicin CAR Constitutive androstane receptor	CYP 2C9	Ibuprofen, Losartan	Isoniazid, Verapamil
	CYP 2D6	Carvedilol, metoprolol, tricyclic antidepressants, neuroleptics, SSRI, codeine	Quinidine, fluoxetine
Rifampicin, carba-mazepine, dexa-methasone, pheny-toin, St. John's wort PXR Pregnane X-receptor	CYP 3A4	Ciclosporin, tacrolimus, nifedipine, verapamil, statins, estradiol, progesterone, testosterone, haloperidol	HIV protease inhibitors, amiodarone, macrolides, azole antimycotics, grapefruit juice

CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHUYỂN HÓA THUỐC

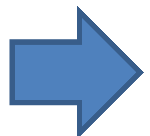
CẢM ỨNG VÀ ỨC CHẾ ENZYM

Ý nghĩa lâm sàng: dung nạp thuốc, độc tính



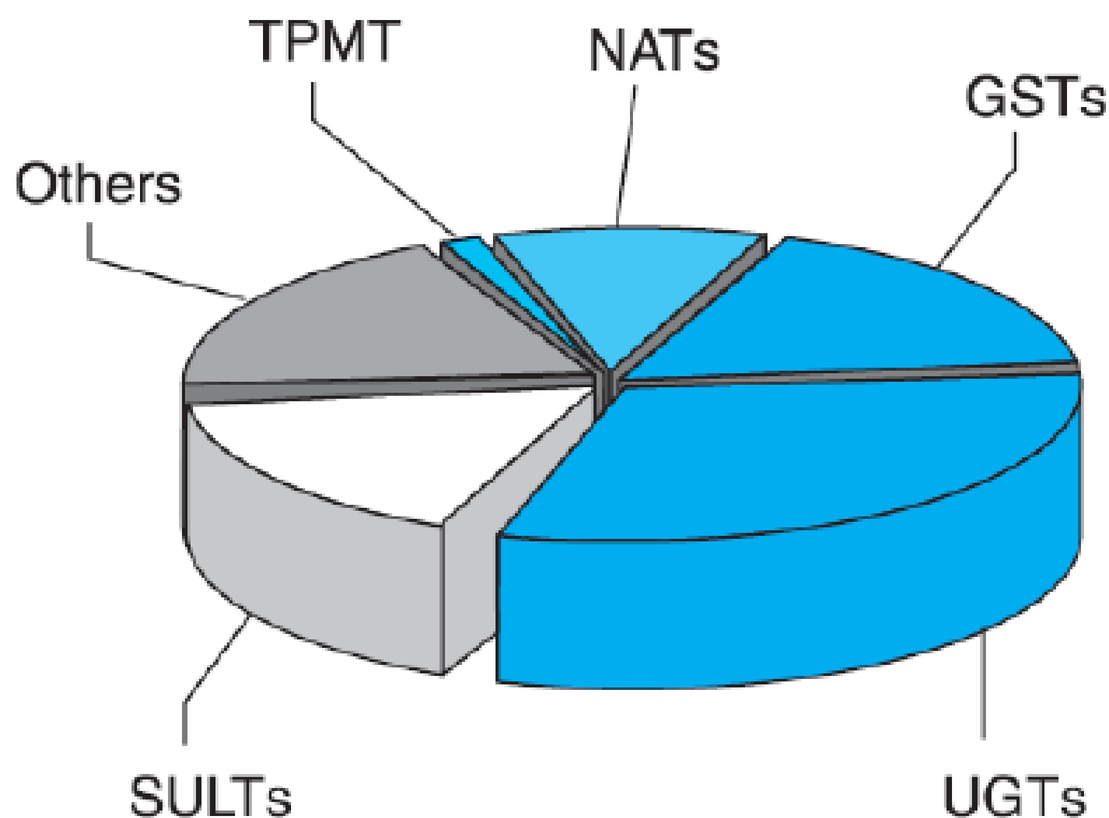
CHUYỂN HÓA PHA II

- Nếu pha I chưa đủ phân cực => liên hợp với acid glucuronic, acid sulfuric, acid acetic, amino acid => phân cực hơn. Liên hợp với acid glucuronic là dạng thường gặp nhất
- Các thuốc có nhóm OH, N2H, COOH có thể vào trực tiếp pha II mà ko chuyển hóa qua pha I
- 1 số thuốc chuyển hóa pha II trước rồi mới đến pha I: vd isoniazid



PHA 2 LIÊN HỢP

CÁC ENZYM THAM GIA PHẢN ỨNG LIÊN HỢP PHA 2



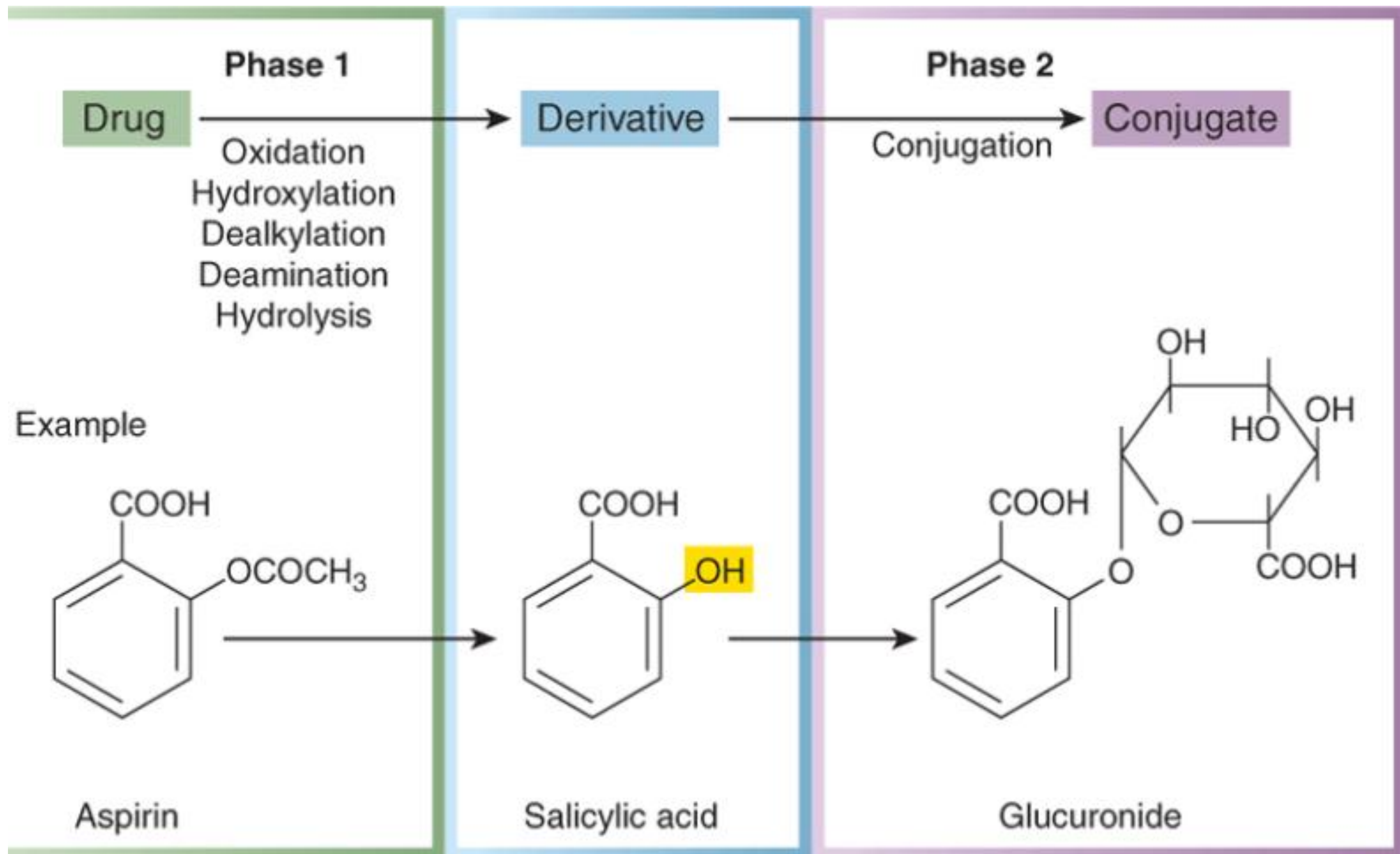
NAT = N-acetyltransferase, SULT = sulfotransferase, TPMT = thiopurine methyltransferase, UGT = UDP-glucuronosyltransferase

PHA 2 LIÊN HỢP

CÁC PHẢN ỨNG LIÊN HỢP PHA 2

Reaction	Enzyme	Functional group
Glucuronidation	UDP–Glucuronosyltransferase	–OH –COOH $-NH_2$ –SH
Glycosidation	UDP–Glycosyltransferase	–OH –COOH –SH
Sulfation	Sulfotransferase	$-NH_2$ $-SO_2NH_2$ –OH
Methylation	Methyltransferase	–OH $-NH_2$
Acetylation	Acetyltransferase	$-NH_2$ $-SO_2NH_2$ –OH
Amino acid conjugation		–COOH
Glutathione conjugation	Glutathione-S-transferase	Epoxide Organic halide
Fatty acid conjugation		–OH
Condensation		Various

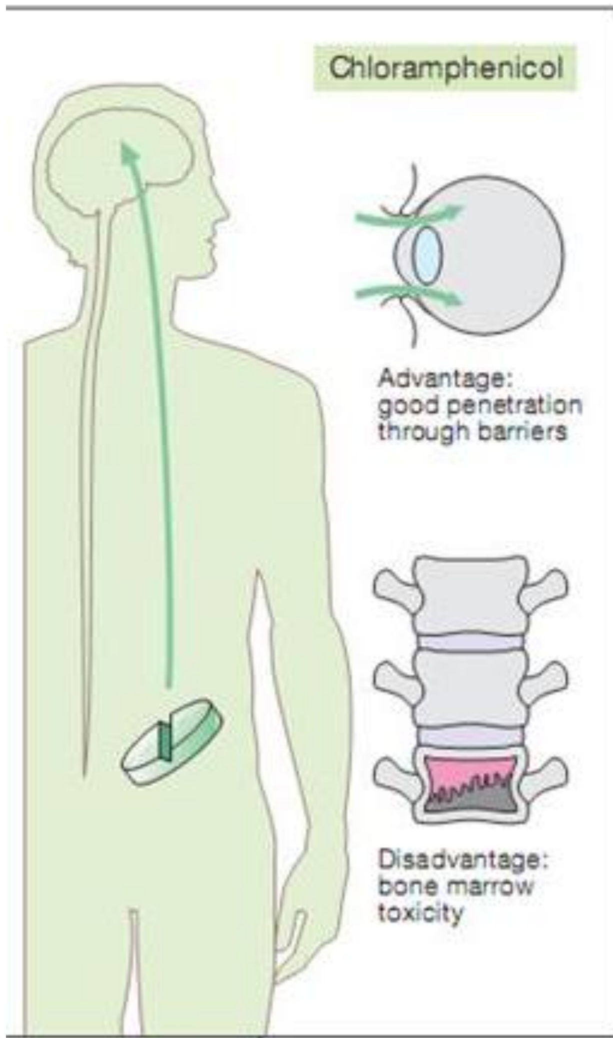
CHUYỂN HÓA



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Figure 8-1 **The two phases of drug metabolism.**

CHLORAMPHENICOL



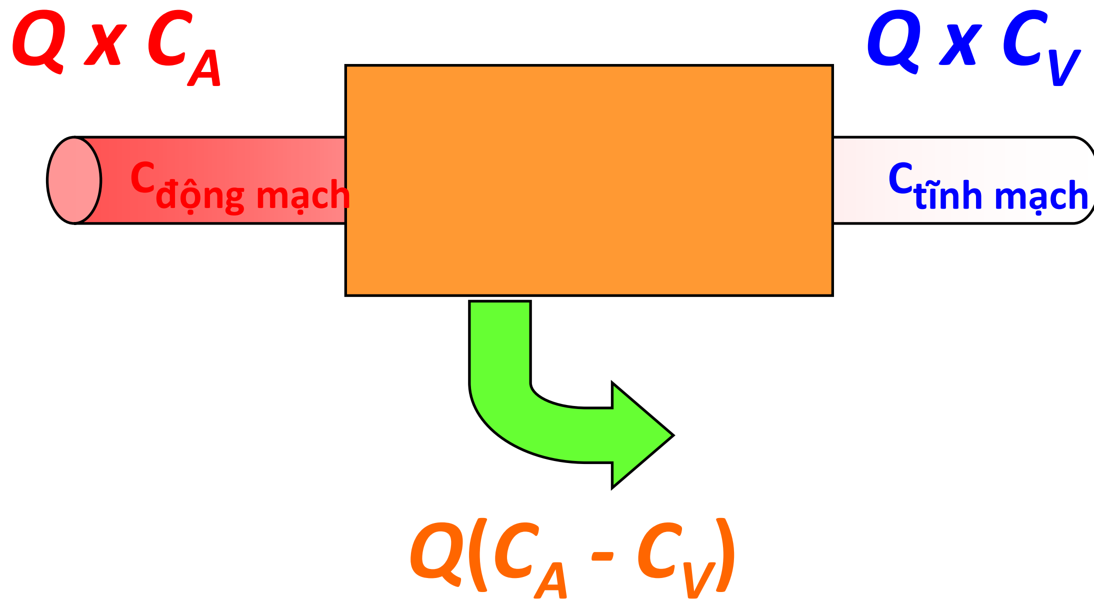






"Grey baby syndrom"- Hội chứng xanh xám

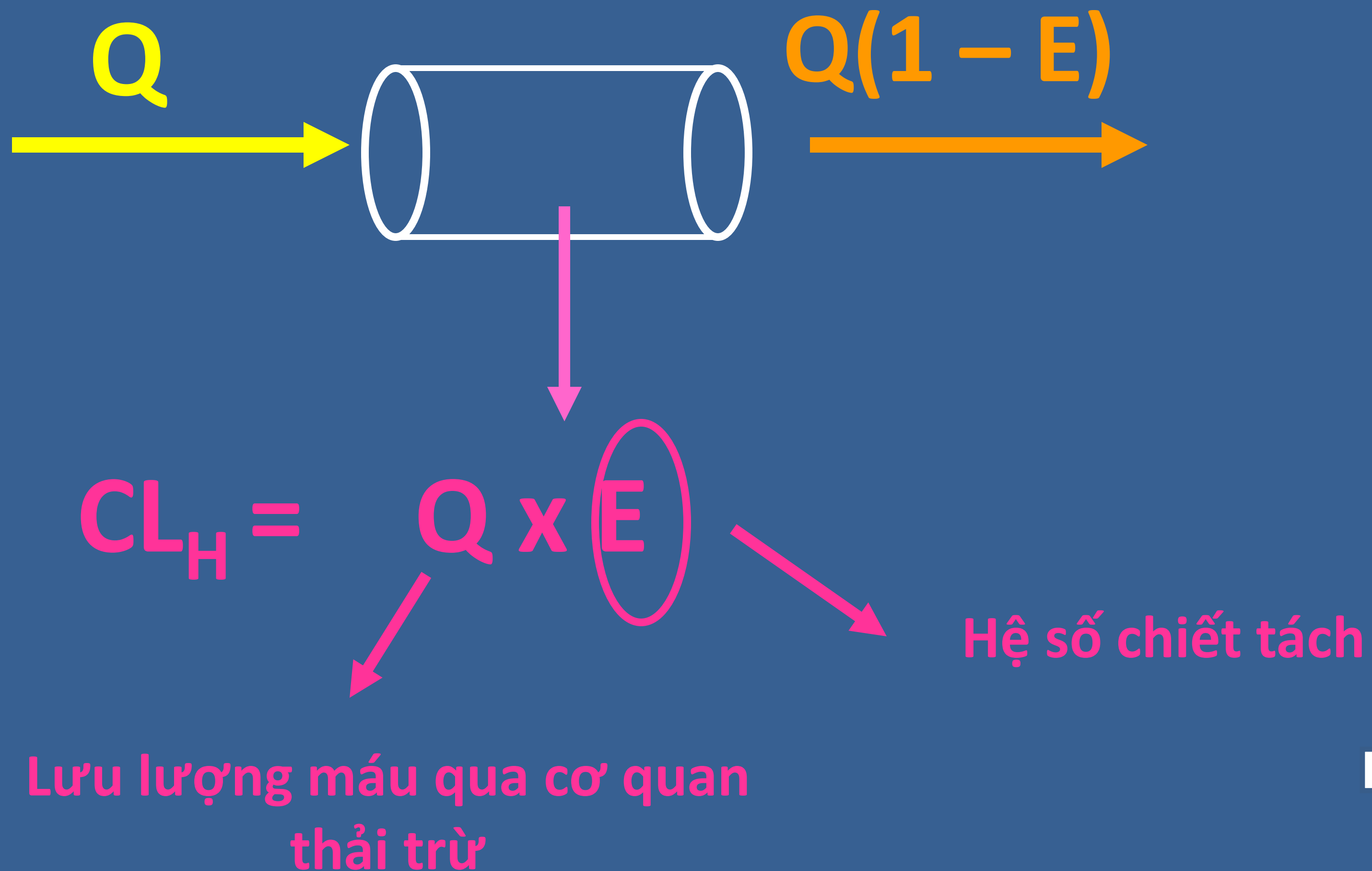
ĐỘ THANH THẢI (CLEARANCE – Cl)



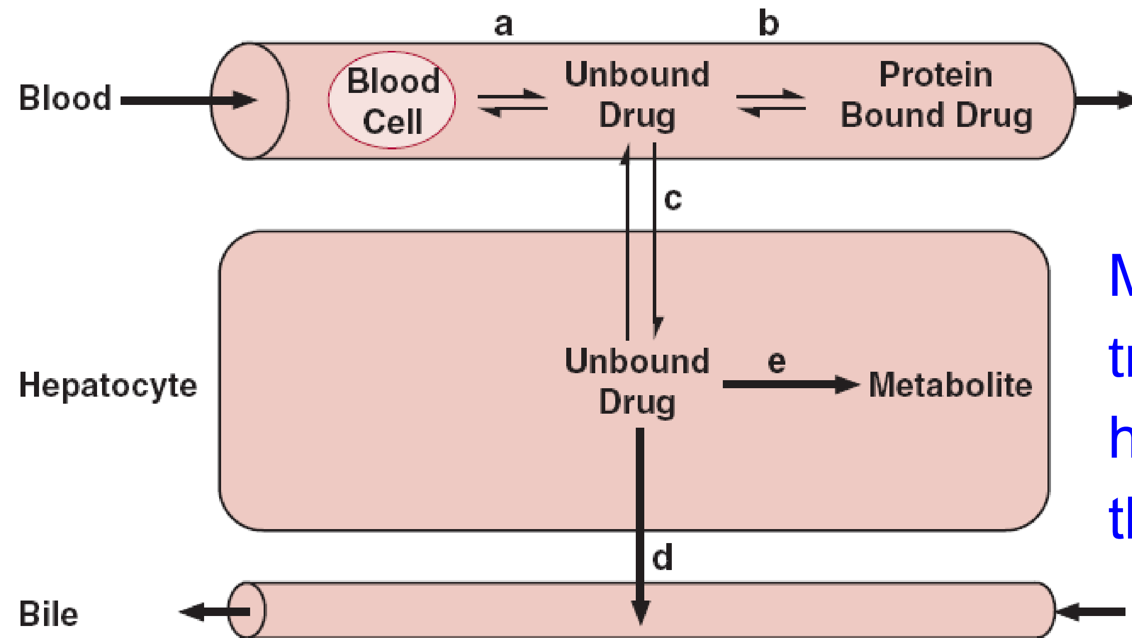
Cơ quan thải trừ thuốc: gan, thận

Độ thanh thải của một thuốc = thể tích máu hay huyết tương được loại bỏ hoàn toàn chất đó qua một cơ quan trong một đơn vị thời gian (ml/min)

ĐỘ THANH THẢI (CLEARANCE – Cl)



CLEARANCE GAN



Một trong các quá trình mô tả trong hình đều có thể ảnh hưởng đến tốc độ thải trừ thuốc qua gan

a: liên kết thuận nghịch thuốc - tế bào máu (hồng cầu)

b: liên kết thuận nghịch thuốc - protein huyết tương

c: phân bố thuốc từ tuần hoàn vào tế bào gan

d: bài xuất qua mật

e: chuyển hóa

CLEARANCE GAN

$$E = \frac{fu \cdot CL_{int}}{Q + fu \cdot CL_{int}}$$

fu: tỷ lệ thuốc dạng tự do

Q: lưu lượng máu đến gan (≅ 1400 ml/phút)

Cl_{int}: hoạt tính nội tại của quá trình thải trừ

$$CL = Q \cdot E$$
$$E = CL/Q$$



$$CL = Q \cdot \frac{fu \cdot CL_{int}}{Q + fu \cdot CL_{int}}$$

CLEARANCE GAN

$$CL = Q \cdot \frac{fu \cdot CL_{int}}{Q + fu \cdot CL_{int}}$$

E<< 0,3 hay
fu x CL_{int}<<Q

$$CL \cong fu \cdot CL_{int}$$

Quá trình thải trừ tại gan tỏ ra kém hiệu quả, thanh thải gan thấp hơn rất nhiều lưu lượng máu qua gan

- ❑ phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở dạng tự do
- ❑ nhạy cảm với hiện tượng cảm ứng/ức chế enzym

0,3 < E< 0,7

E > 0,7 hay
fu x Cl_{int} >> Q

$$CL \cong Q$$

Quá trình thải trừ rất có hiệu quả, thanh thải gan gần tương đương với lưu lượng máu qua gan

- ❑ phụ thuộc vào lưu lượng máu đến gan
- ❑ không nhạy cảm với hiện tượng cảm ứng/ức chế enzym, với tỷ lệ LK protein huyết tương

CLEARANCE GAN

Hệ số chiết tách của một số thuốc

Yếu (E_H < 0,3)	TB (0,3 < E_H < 0,7)	Mạnh (E_H > 0,7)
Carbamazepin	Aspirin	Propranolol
Diazepam	Codein	Imipramin
Ibuprofen	Ciclosporin	Isoprenalin
Nitrazepam	Ondansetron	Lidocain
Paroxetin	Nifedipin	Morphin
Acid salicylic	Nortriptilin	Pentazocin
Acid valproic		Pethidin
Warfarin		Propoxyphen
		Nitroglycerin
		Verapamil

CLEARANCE GAN

Trường hợp 1:

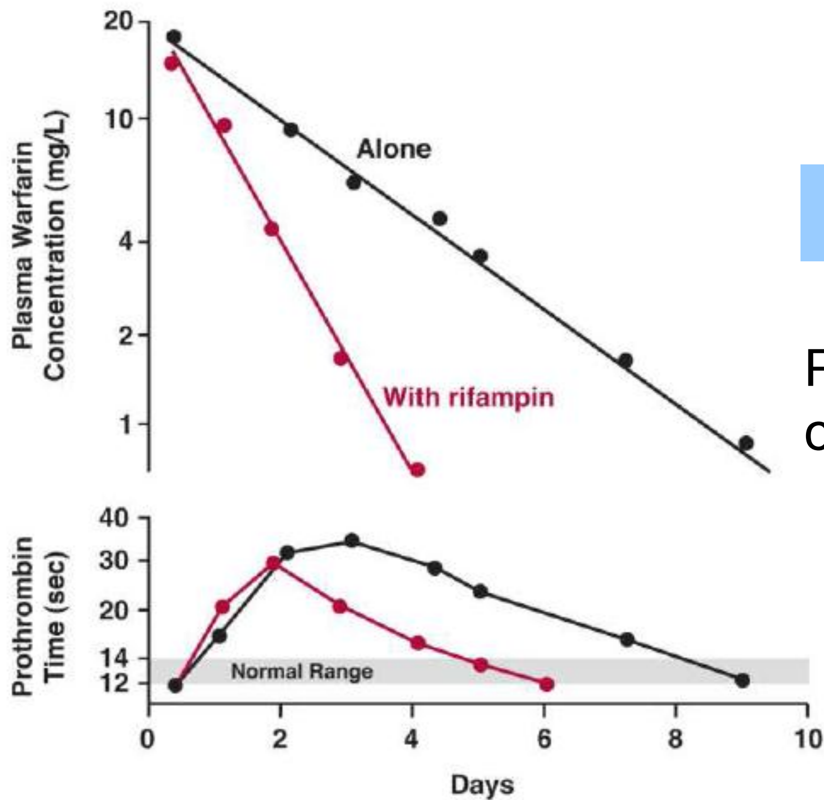
- Thanh thải huyết tương (toàn phần) của **lidocain** sau tiêm tĩnh mạch là 1200 ml/phút, thuốc được bài xuất qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa ($f_e = 0$) $\Rightarrow Cl_{IV} = Cl_H$
- $Cl_{IV} = Q_H \times E_H \Rightarrow$ **E_H = 1200/1400 = 0,86**
- $E_H > 0,7 \Rightarrow Cl_{IV} \cong Q_H \Rightarrow$ thanh thải toàn phần của thuốc chủ yếu phụ thuộc vào lưu lượng máu đến gan. Thay đổi lưu lượng máu đến gan (xơ gan, suy tim) sẽ làm thay đổi thanh thải toàn phần của thuốc

CLEARANCE GAN

Trường hợp 2:

- Thanh thải huyết tương (toàn phần) của **naproxen** sau tiêm tĩnh mạch là 12 ml/phút, thuốc được bài xuất qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa ($f_e = 0$) $\Rightarrow Cl_{IV} = Cl_H$
- $Cl_{IV} = Q_H \times E_H \Rightarrow$ **$E_H = 12/1400 = 0,0086$**
- $E_H < 0,3 \Rightarrow Cl_{IV} \cong f_u \times Cl_{int} \Rightarrow$ thanh thải toàn phần của thuốc chủ yếu phụ thuộc vào tỷ lệ thuốc ở dạng tự do trong huyết tương và thanh thải nội tại (hoạt tính enzym chuyển hóa naproxen).

CLEARANCE GAN



Warfarin: $E_H < 0,3$

$Cl_{IV} \cong f_u \times Cl_{int}$

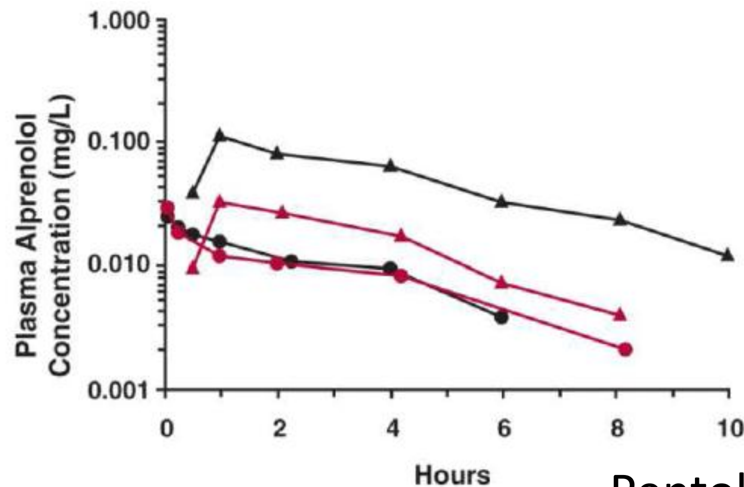
$Cl_{uống} = f_u \times Cl_{int}$

Rifampicin cảm ứng CYP chuyển hóa warfarin ⇒ Cl_{int} ↑ ➡ AUC ↓

Thanh thải của warfarin (thuốc có hệ số chiết tách thấp) tăng sau khi dùng rifampicin (600 mg/ngày, 3 ngày trước khi dùng warfarin) so với dùng warfarin đơn độc (liều đơn 1,5 mg/kg).

Nguồn: Ann. Intern. Med. 1974; 81: 337-340.

CLEARANCE GAN



Alprenolol: $E_H > 0,7$

$Cl_{IV} \cong Q_H$

$Cl_{uống} = f_u \times Cl_{int}$

Pentobarbital cảm ứng CYP chuyển hóa alprenolol $\Rightarrow Cl_{int} \uparrow$

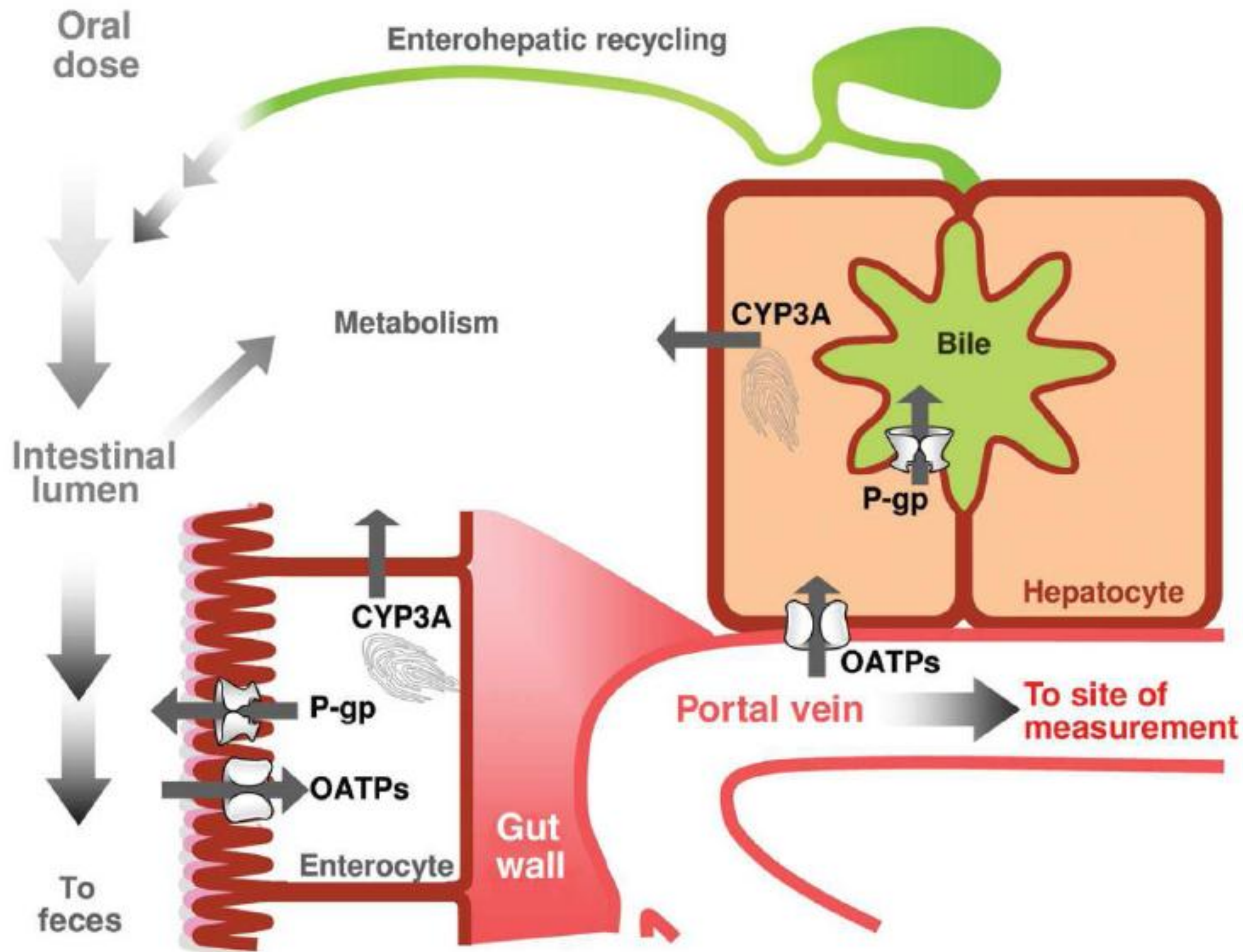
$AUC_{uống} \downarrow$

$AUC_{IV} \leftrightarrow$

Cảm ứng chuyển hóa alprenolol (thuốc có hệ số chiết tách cao) bằng pentobarbital làm giảm rõ rệt nồng độ alprenolol trong huyết tương sau khi dùng đường uống (200 mg) nhưng không làm thay đổi nồng độ thuốc này nếu dùng qua đường tĩnh mạch (5 mg). Alprenolol được dùng trước hoặc sau 10 ngày uống liên tục pentobarbital (100 mg). Nguồn: Clin. Pharmacol. Ther. 1977; 22: 316-321.

THẢI TRỪ

Thải trừ thuốc trước khi xâm nhập vào tuần hoàn chung



Hợp tác giữa chuyển hóa và hệ vận chuyển trong thải trừ thuốc

THẢI TRỪ

- Cơ thể có những đường thải trừ thuốc nào?

- Thận → nước tiểu (các dẫn chất phân cực)
- Gan → mật → phân
- Phổi: các thuốc có bản chất khí
- Da, mồ hôi
- Bài xuất qua sữa mẹ

THẢI TRỪ QUA THẬN

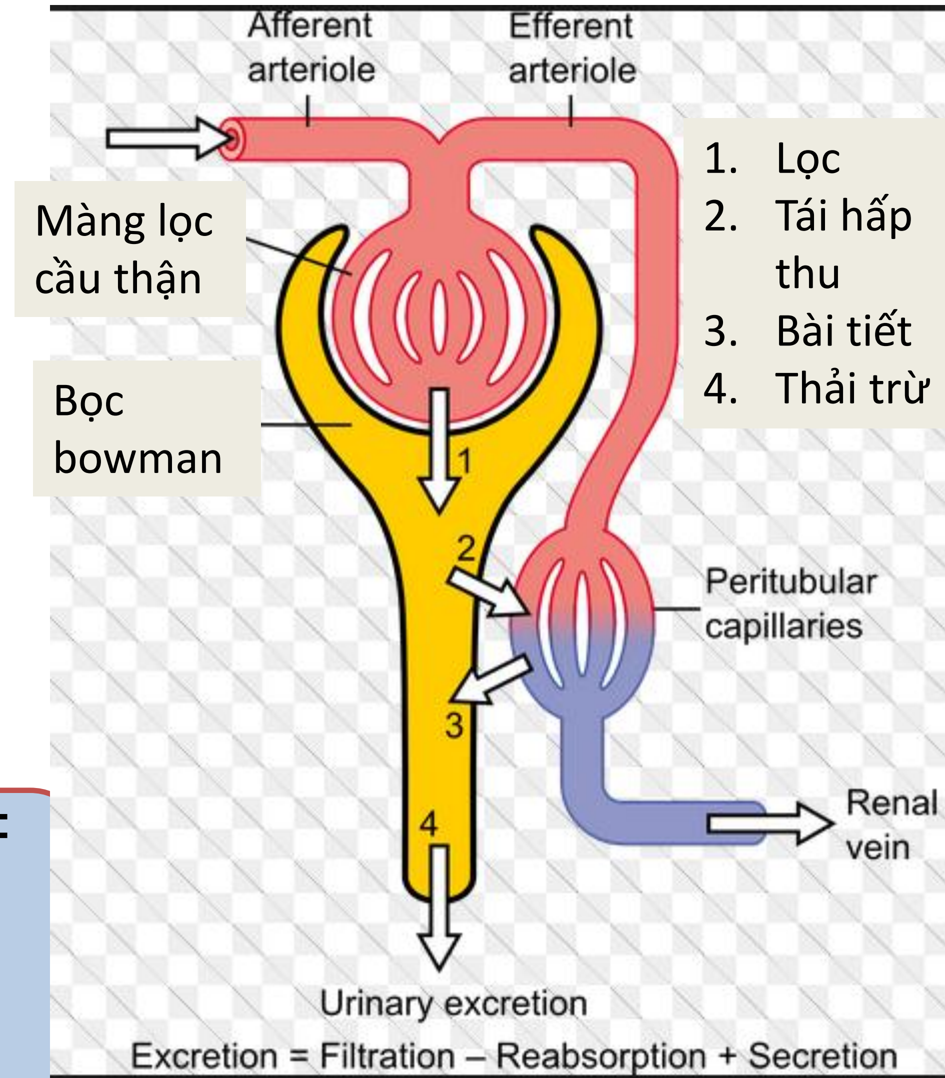
Là **đường thải trừ quan trọng nhất** ***(90% các T)***

- Ch□t tan/ H_2O
- **Cơ chế:**

  - L□c qua c□u thốn: cơ chế thải trừ chủ yếu của thận

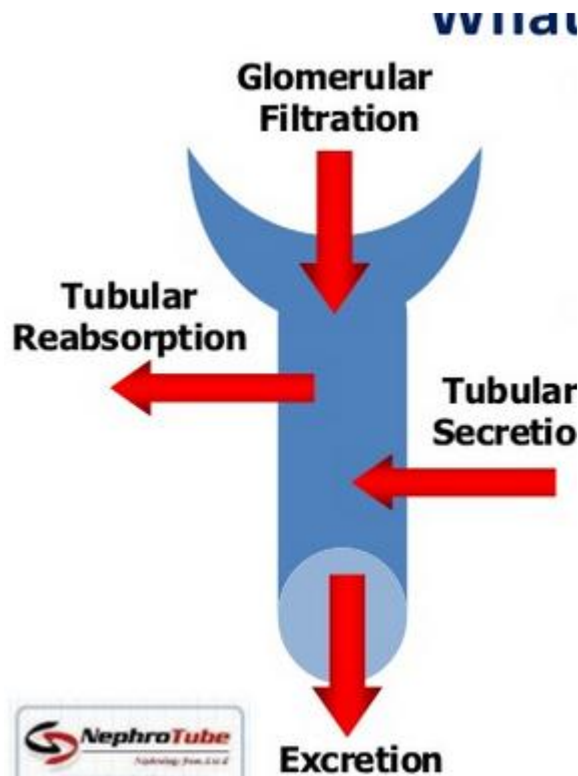
  - Bài ti□ qua □ng thốn

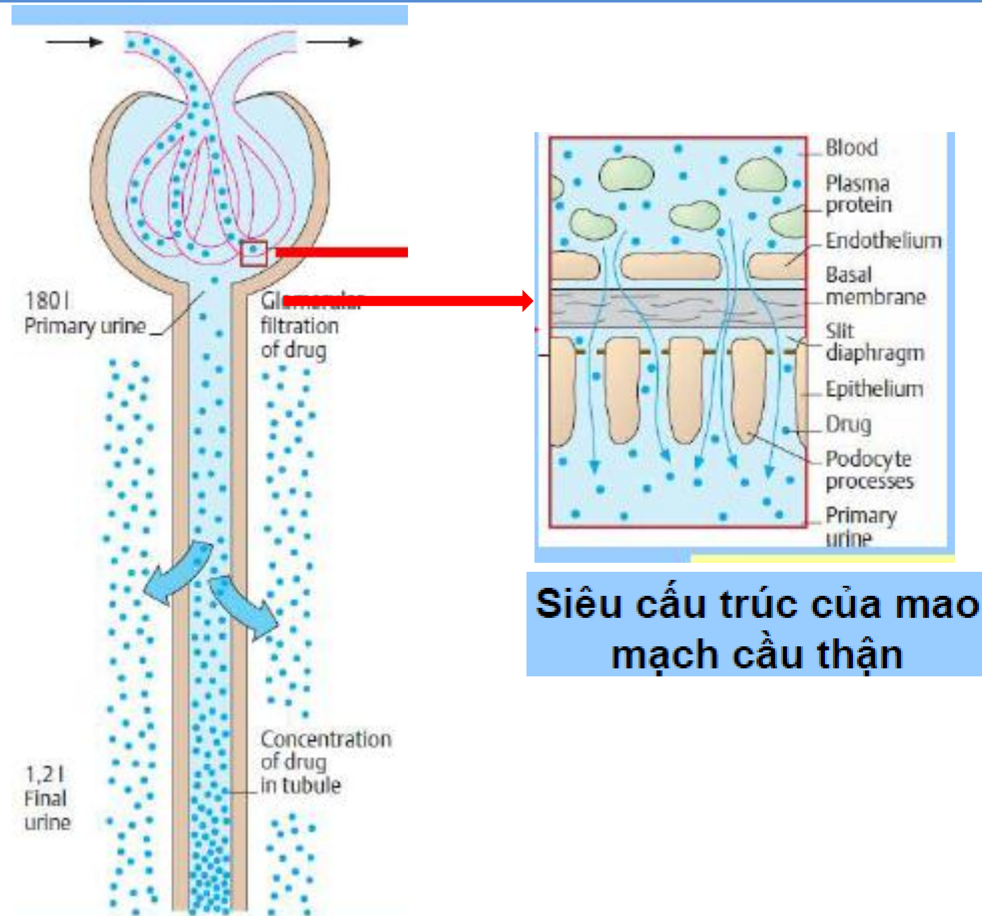
  - T□i h□p thu □□ng thốn



Thải trừ thuốc qua thận = lọc cầu thận + bài tiết ở ống thận – tái hấp thu ở ống thận

THẢI TRỪ QUA THẬN – LỌC Ở CẦU THẬN





Siêu cấu trúc của mao mạch cầu thận

1. Điều kiện để thuốc lọc qua cầu thận:
- KTPT <20 000
- Thuốc ở dạng tự do ko gắn albumin (KTPT albumin 68 000)

THẢI TRỪ QUA THẬN – LỌC Ở CẦU THẬN

Yếu tố ảnh hưởng

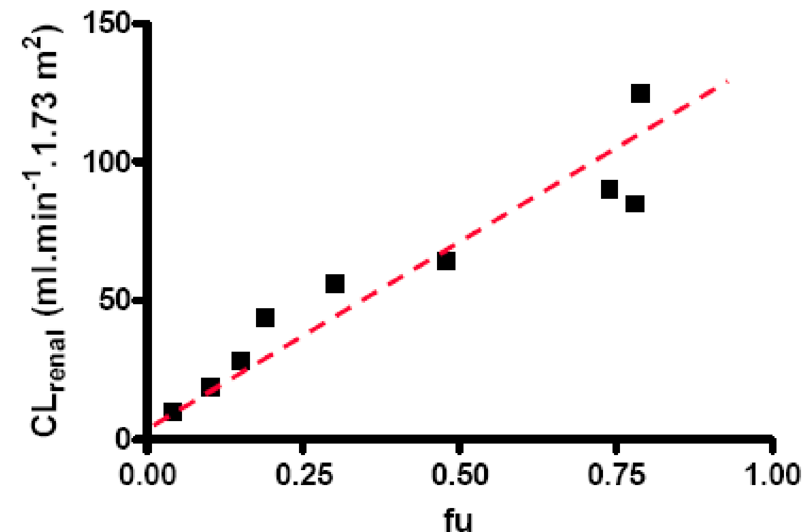
- **Dược chất: kích thước phân tử, điện tích, cấu trúc 3 chiều của phân tử thuốc**
- **Liên kết thuốc với protein (chỉ dạng tự do mới được lọc)**
- **Tốc độ lọc cầu thận**

Các thuốc thải trừ nhiều bằng cơ chế lọc ở cầu thận

- ❑ Digoxin, procainamid
- ❑ Thuốc lợi tiểu
- ❑ Kháng sinh aminosid

LỌC Ở CẦU THẬN

drug	fu	CL_{renal} ml/min/1.73 m^2
Ceftriaxone	0.04	10
Cefoperazone	0.10	19
Cefotetan	0.15	28
Ceforanide	0.19	44
Cefazolin	0.30	56
Moxalactam	0.48	64
Cefsulodin	0.74	90
Ceftazidime	0.78	85
cefaloridine	0.79	125



Mối tương quan giữa tỷ lệ thuốc ở dạng tự do (không liên kết với protein huyết tương) và Cl_R của một số kháng sinh cephalosporin

THẢI TRỪ QUA THẬN – LỌC Ở CẦU THẬN

Phụ thuộc: mức độ lọc cầu thận

Đánh giá tốc độ lọc cầu thận- sử dụng độ thanh thải creatinin do creatinin:

→Không chuyển hóa ở gan

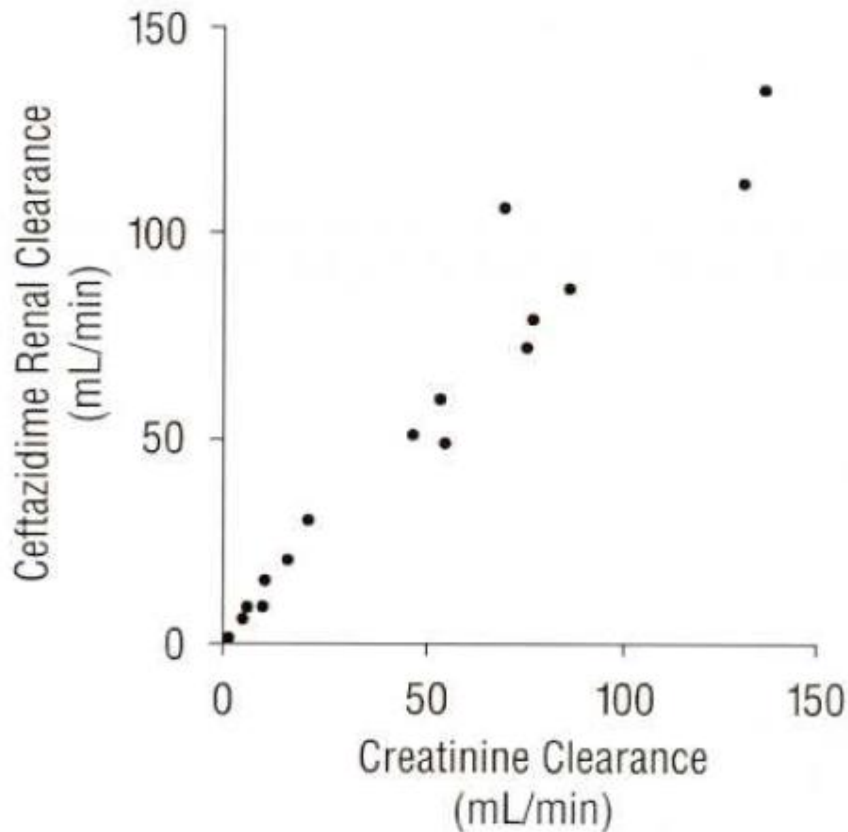
→Lọc hoàn toàn ở thận, không liên kết với protein

→ Không được bài tiết + tái hấp thu ở ống thận

→ creatinin thải trừ chủ yếu qua lọc ở cầu thận (có thể sử dụng để đánh giá chức năng lọc cầu thận)

Độ thanh thải creatinin (bình thường 120 ml/min)

LỌC Ở CẦU THẬN



Thanh thải thận (Cl_R) của ceftazidim (liên kết protein: 20%) tỷ lệ thuận với thanh thải creatinin của bệnh nhân (Cl_{cr})

$\Rightarrow$ có thể sử dụng Cl_{cr} để dự đoán Cl_R của một số thuốc

LỌC Ở CẦU THẬN



Blood sample taken



24-hour urine sample collected

Creatinine

Serum creatinine levels are used to measure glomerular filtration rate

ADAM.

Công thức Cockroft – Gault tính độ thanh thải creatinin (cho người lớn)

Nam

$$\text{Thanh thải creatinin (ml/ph)} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh } (\mu\text{mmol/l})}$$

Nữ

$$\text{Thanh thải creatinin (ml/ph)} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh } (\mu\text{mmol/l})} \times 0{,}85$$

Table 1: Methods for estimating creatinine clearance (GFR) in ml/min/1.73 m^2.

Cockcroft-Gault formula:[w4]

$$\text{Creatinine clearance} = \frac{(140\text{-age})(\text{weight in kilograms})}{\text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/L}) \times 0.81} \times (0.85 \text{ if female})$$

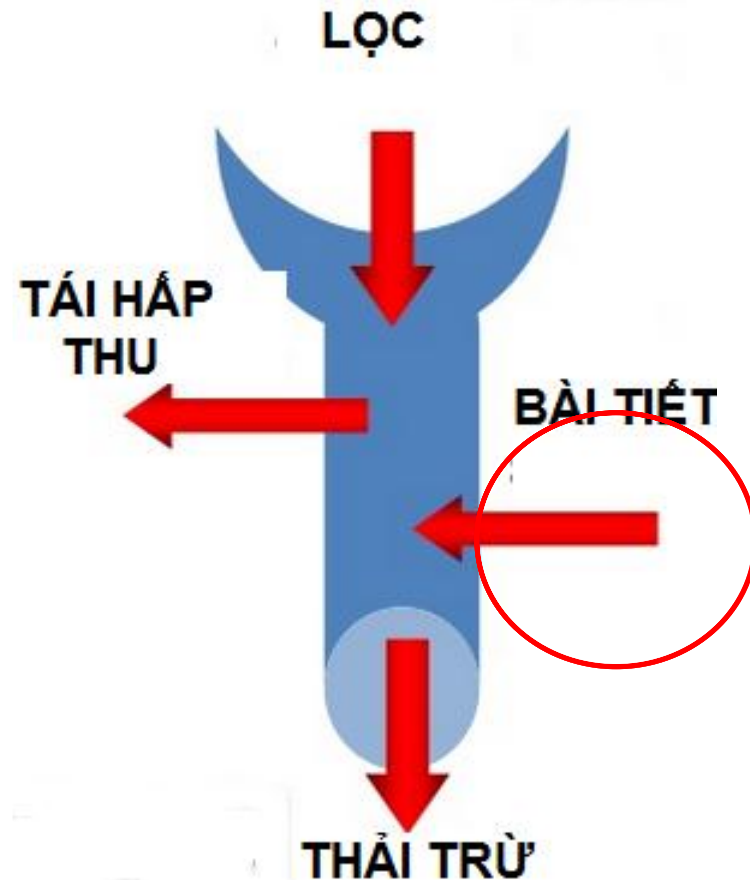
MDRD equation:[w5]

$$GFR = 186.3 \times (\text{serum creatinine level (mg/dl)})^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.21 \text{ if black})$$

[illegible]	[illegible]	[illegible]
Mild damage with slightly low GFR	2	60-89
Moderately low GFR	3	30-59
Severely low GFR	4	15-29
Kidney failure	5	<15

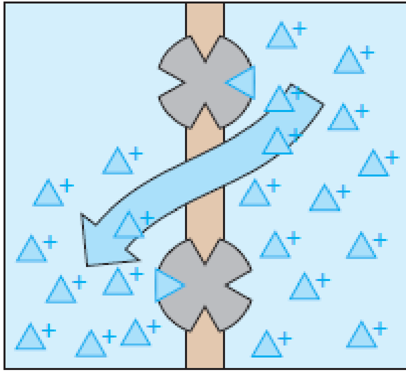
BÀI TIẾT Ở ỐNG THẬN

2. Bài tiết ở ống lượn gần:
- Thuốc ko qua được màng lọc cầu thận => bài tiết ở ống lượn gần theo cơ chế vận chuyển tích cực



THẢI TRỪ QUA THẬN

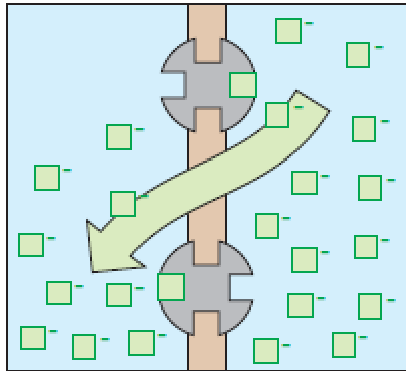
BÀI TIẾT Ở ỐNG THẬN



Tubular transport system for

Cations

Anions



Acetylcholin

Atropin

Cimetidin

Digoxin

Morphin

Salycylat

Acetazolamid

Hydrochlorothiazid

Furosemid

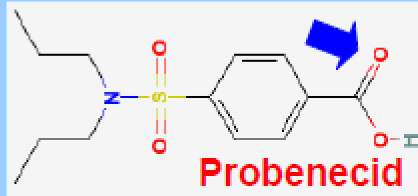
Indomethacin

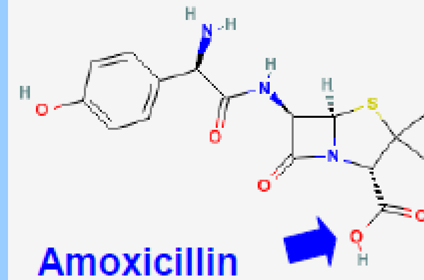
Các penicillin

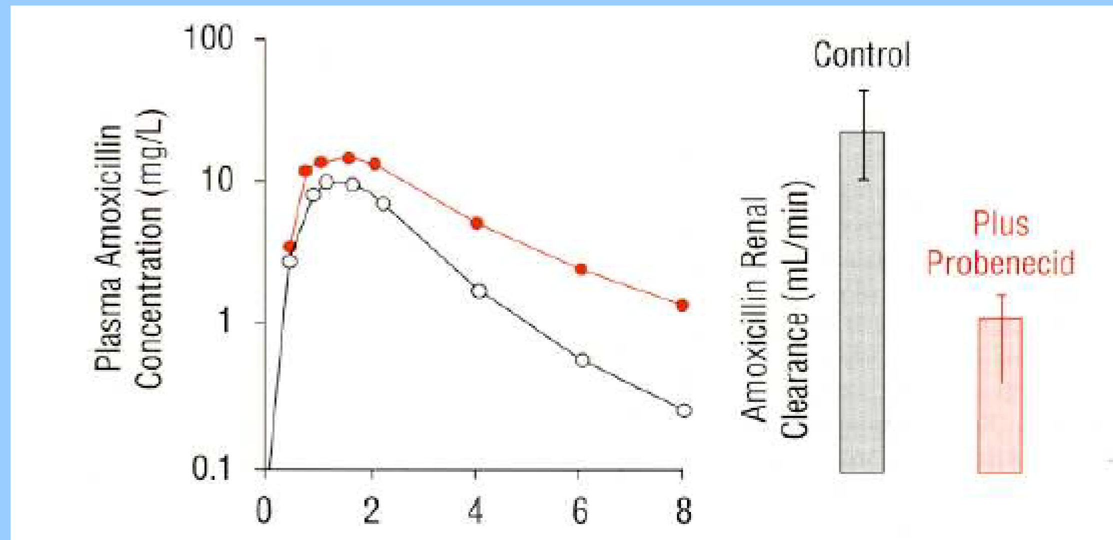
Probenecid

BÀI TIẾT Ở ỐNG THẬN

- Hệ vận chuyển này có tính đặc hiệu thấp => cạnh tranh có thể xảy ra vd probenecid và penicillin G







Tương tác cạnh tranh giữa probenecid với amoxicillin tại hệ vận chuyển anion ở ống lượn gần

THẢI TRỪ QUA THẬN

TÁI HẤP THU Ở ỐNG THẬN

2 cơ chế

- ❑ Vận chuyển tích cực
- ❑Khuyếch tán thụ động
  - Vai trò của pH nước tiểu (4,5 - 8)
  - Mức độ ion hóa của dược chất: acid yếu, base yếu



THẢI TRỪ QUA THẬN

TÁI HẤP THU Ở ỐNG THẬN

Clearance (ml/min)

50
40
30
20
10
0

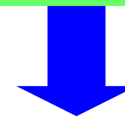
Alkaline urine
pH 7.8–8.0

Acidic urine
pH<7

0 2 4 6 8

Urine flow (ml/min)

Ngộ độc thuốc => cần giảm tái hấp thu



Thay đổi pH nước tiểu để tăng dạng ion hóa của thuốc trong lòng ống thận => giảm lượng tái hấp thu => tăng thải trừ

- Vd ngộ độc phenobarbital (acid yếu)=> cần kiềm hóa nước tiểu bằng bicarbonat

THẢI TRỪ THUỐC QUA THẬN

ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

1. Thời gian và cường độ tác dụng của nhiều thuốc bị ảnh hưởng nhiều bởi chức năng thận

Các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận

Digoxin	Chlopropamid	Polymixin B
Allopurinol	Procainamid	Methyldopa
Neostigmin	KS aminosid	Atropin
Ethambutol	Quinidin	Vancomycin
Lợi tiểu	Methotrexat	Lincomycin
Tetracyclin	Penicillin	Sulfamid kháng khuẩn

ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

2. Hiệu chỉnh liều trong suy thận

- ❑ Đánh giá chức năng thận: Cl_{cr}
- ❑ Hiệu chỉnh liều
  - Kéo dài khoảng cách giữa 2 lần đưa thuốc
  - Giảm liều
  - Phối hợp 2 cách trên

Hiệu chỉnh liều của gentamicin trong suy thận

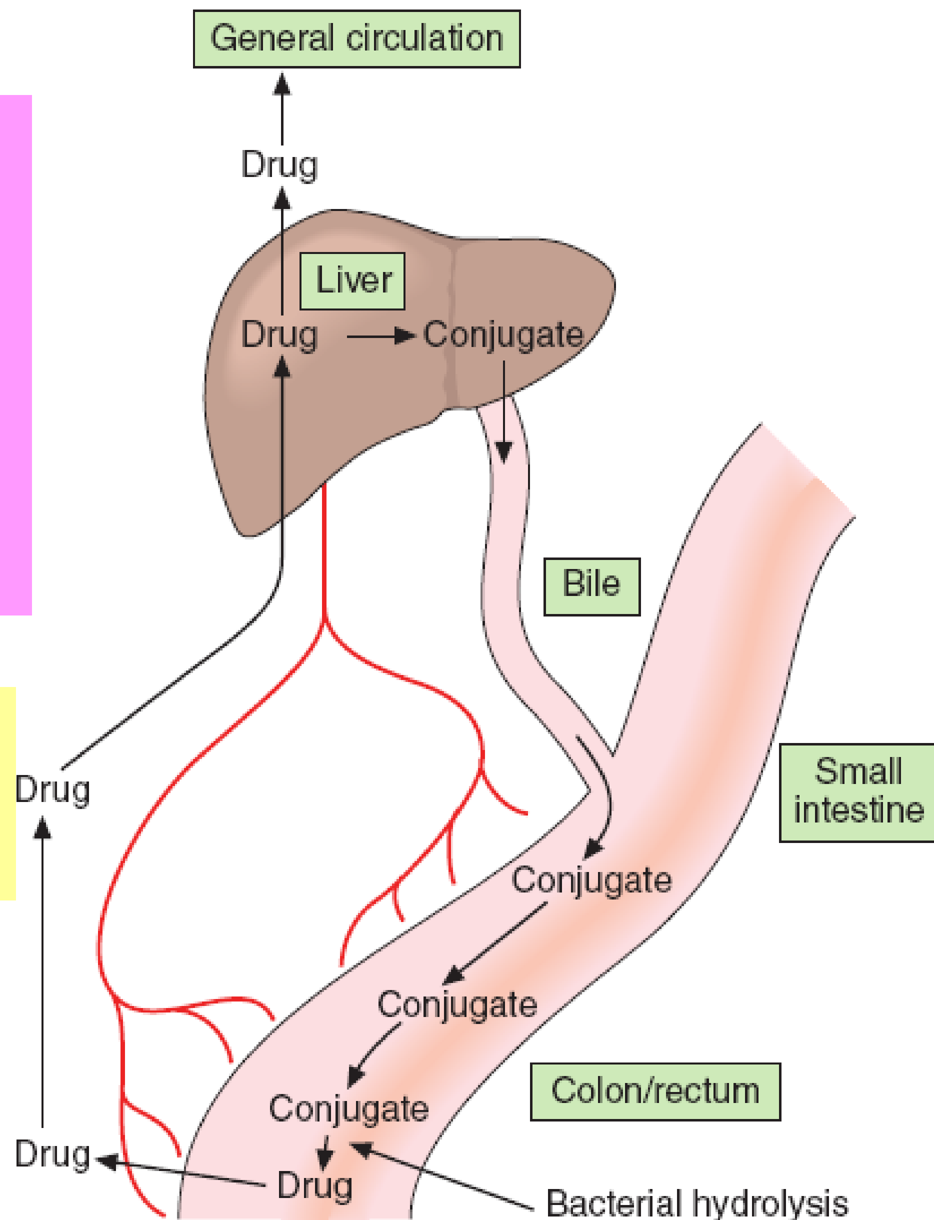
t1/2 (h)		% thải nguyên vẹn	Khoảng cách bt	Phương pháp	Cl_{cr} (ml/min)		
BT	ST				>50	10-50	<10
2,5-3	30-50	90-98	8 h	Liều	60-90%	30-70%	20-30%
				Kc liều	8-12 h	12-24h	24h

THẢI TRỪ QUA MẬT

Nhiều thuốc và dẫn chất chuyển hóa đào thải qua mật

- KLPT > 500 dalton
- Các chất liên hợp với acid glucuronic
- Cơ chất của hệ vận chuyển tích cực: P-gp…

Dược chất/chất chuyển hóa được vận chuyển từ gan vào mật theo cơ chế vận chuyển tích cực



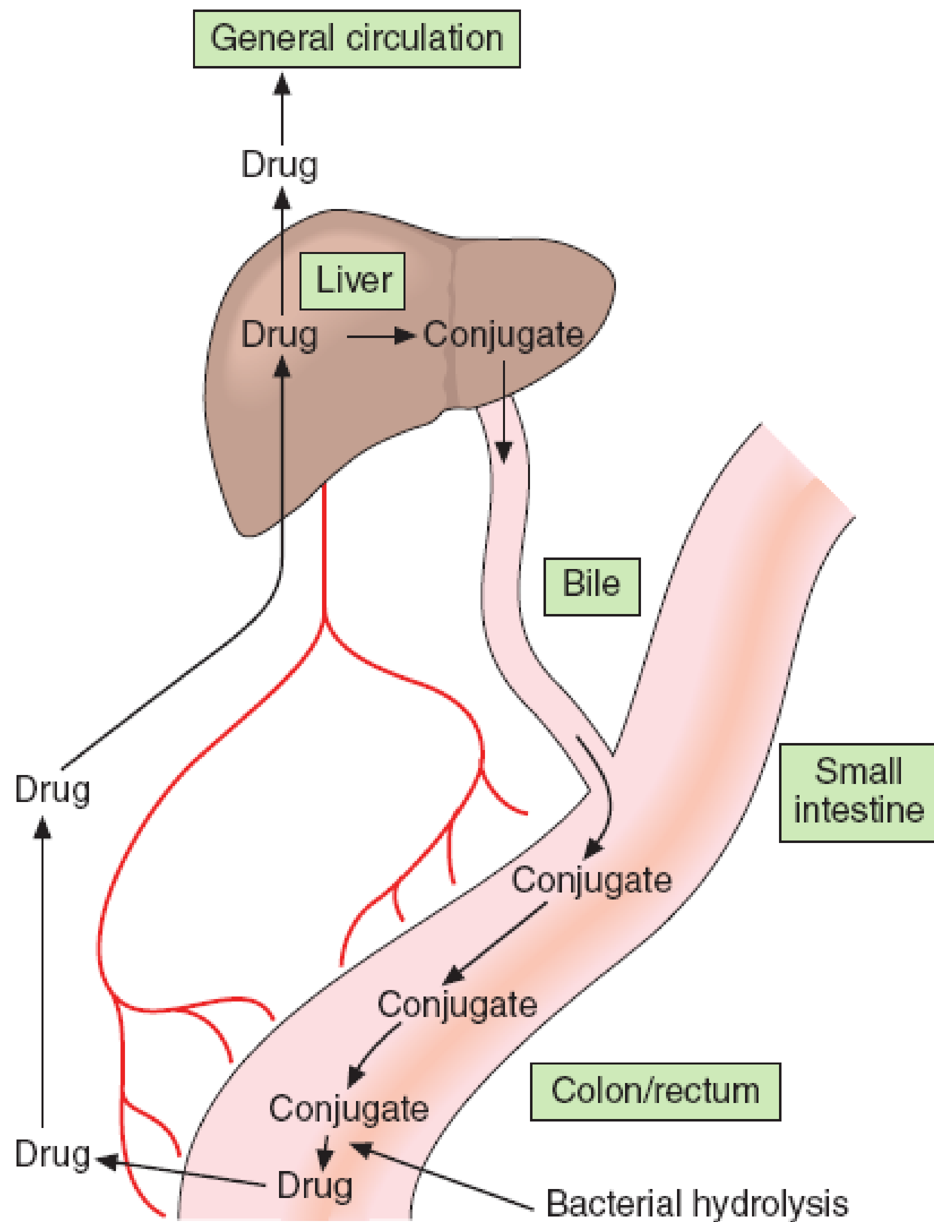
THẢI TRỪ QUA MẬT

Các thuốc thải trừ qua mật dưới dạng nguyên vẹn hoặc dẫn chất chuyển hóa

Cefamandol	Doxycyclin
Cefoperazon	Estradiol
Chloramphenicol	Fluvastatin
Diazepam	Lovastatin
Digoxin	Spironolacton
Doxorubicin	Testosteron
	Vincristin

THẢI TRỪ QUA MẬT

CHU KÌ GAN – RUỘT



CHU KÌ GAN – RUỘT

Các thuốc có chu kỳ gan – ruột

Chlorpromazin
Chloramphenicol
Indomethacin
Morphin
Digitoxin

- ❑ Các thuốc có chu kỳ gan ruột → kéo dài tác dụng ($t_{1/2}$ digitoxin: 136 h so với 36 h của digoxin)
- ❑ Điều trị ngộ độc các thuốc trên: Ức chế chu kỳ gan ruột
- ❑ Thận trọng: trẻ sơ sinh, người già → bài xuất qua mật giảm → ouabain

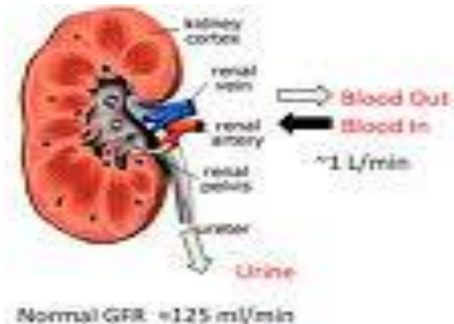
THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ĐẶC TRƯNG CỦA QUÁ TRÌNH THẢI TRỪ

Thải trừ → **Độ thanh thải (Cl)**
Thời gian bán thải (t1/2)

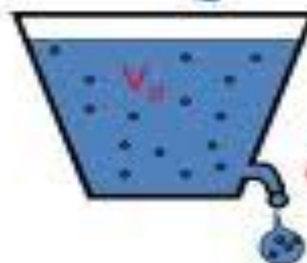
Độ thanh lọc, hệ số thanh thải Cl (Clearance) của cơ thể đối với một thuốc là thể tích máu hoặc huyết tương được cơ thể loại bỏ hoàn toàn thuốc đó trong một đơn vị thời gian (ml/phút, L/giờ)

Example:
Drug Clearance by the Kidney





Normal GFR =125 ml/min



V_d (e.g. 10 L)

Cl_r

Your kidney (filter) will clear a given volume of fluid per unit time "free of drug".

L/hr/kg, ml/min etc.

ĐỘ THANH THẢI (CLEARANCE – Cl)

$$\mathbf{Cl_{Tổng} = Cl_{thận} + Cl_{ngoài\ thận}}$$

Đường tiêm tĩnh mạch

$$Cl_T = \frac{\text{Liều IV}}{AUC_{0-\infty}}$$

Với đa số thuốc $Cl_{ngoài\ thận}$ là thanh thải thuốc qua gan.

Đường khác

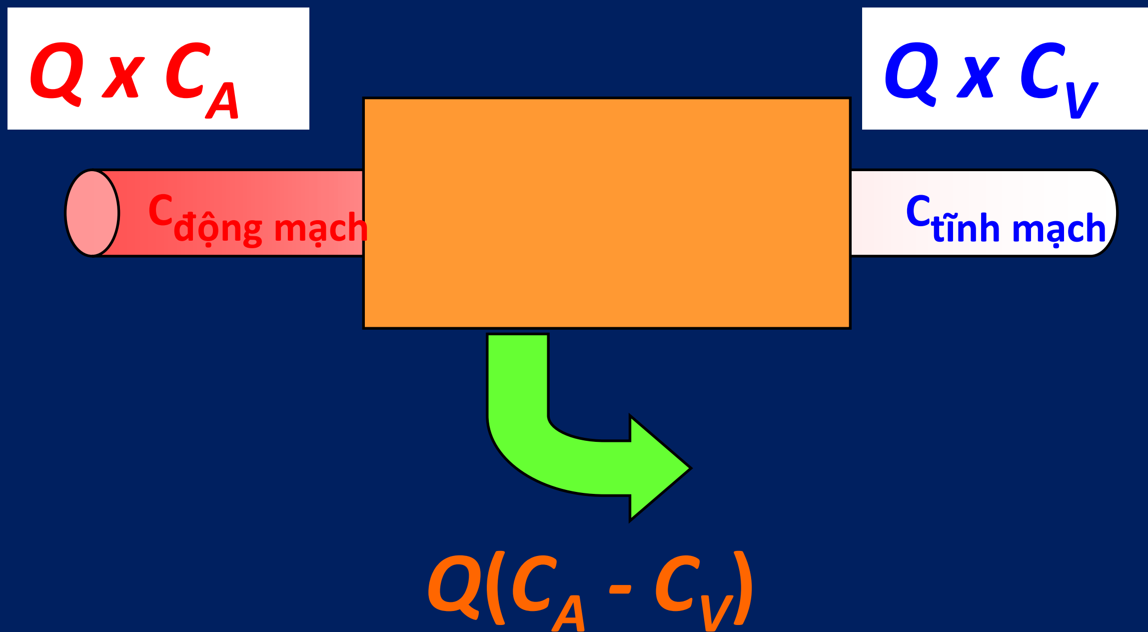
$$\mathbf{Cl_T} = \frac{DxF}{AUC_{0-\infty}}$$

F: sinh khả dụng của thuốc

D: liều dùng

AUC: diện tích dưới đường cong

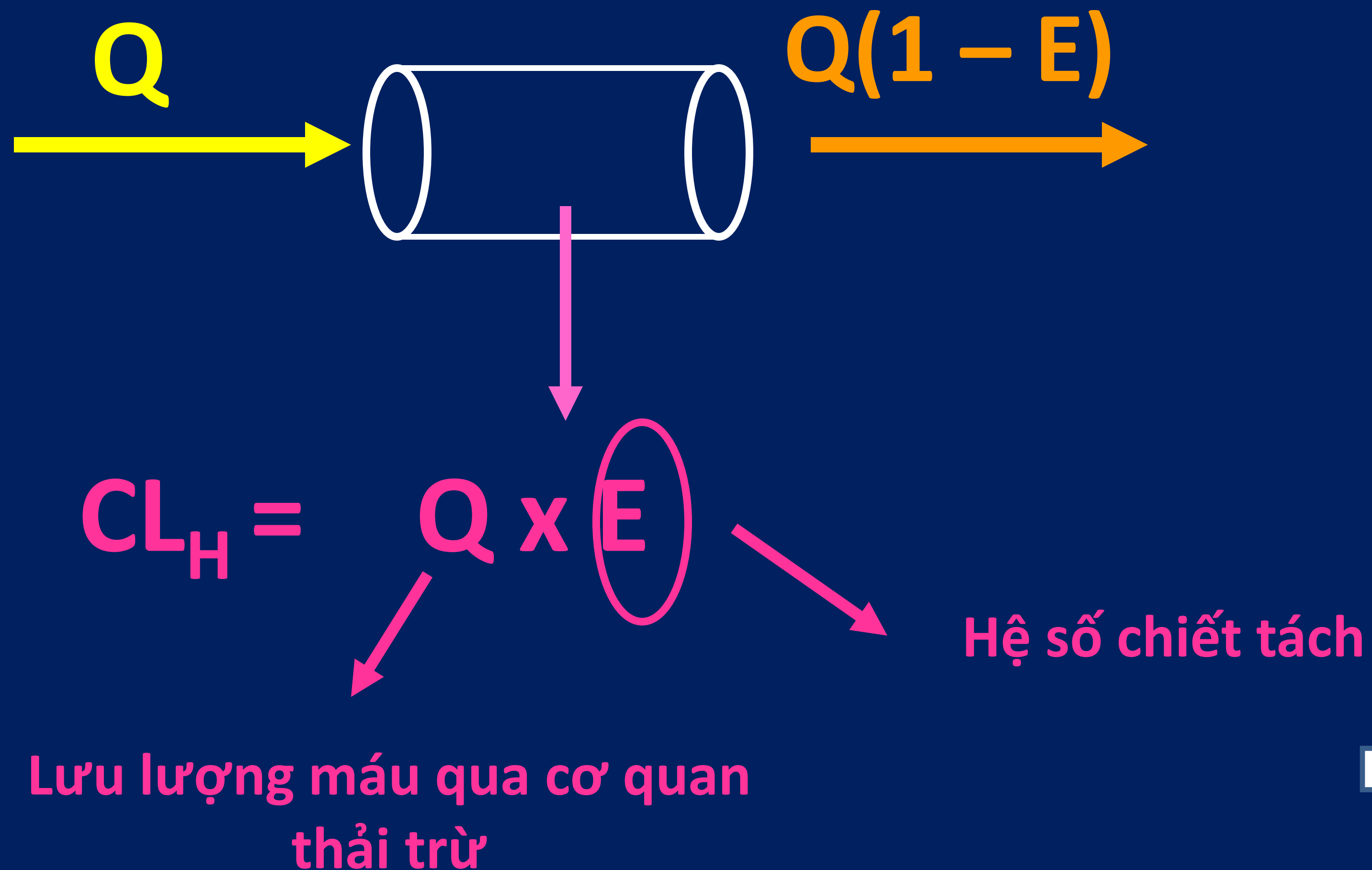
ĐỘ THANH THẢI (CLEARANCE – Cl)



Cơ quan thải trừ thuốc: gan, thận

Độ thanh thải của một thuốc = thể tích máu hay huyết tương được loại bỏ hoàn toàn chất đó qua một cơ quan trong một đơn vị thời gian (ml/min)

ĐỘ THANH THẢI (CLEARANCE – Cl)



ĐỘ THANH THẢI (CLEARANCE – Cl)

$$\mathbf{Cl_{Tổng} = Cl_{thận} + Cl_{ngoài\ thận}}$$

Đường tiêm tĩnh mạch

$$Cl_T = \frac{\text{Liều IV}}{AUC_{0-\infty}}$$

Với đa số thuốc $Cl_{ngoài\ thận}$ là thanh thải thuốc qua gan.

Đường khác

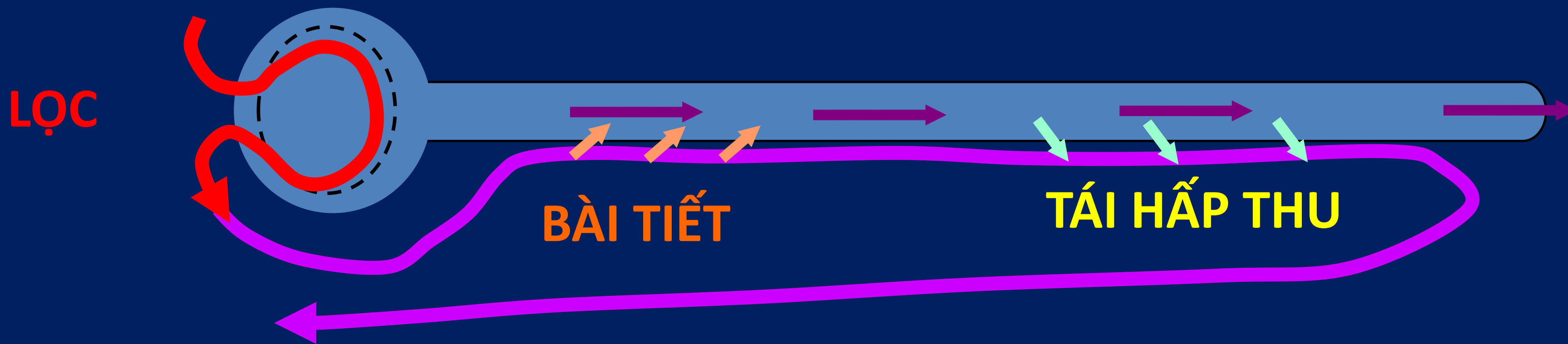
$$\mathbf{Cl_T} = \frac{DxF}{AUC_{0-\infty}}$$

F: sinh khả dụng của thuốc

D: liều dùng

AUC: diện tích dưới đường cong

CLEARANCE THẬN



$$Cl_R = Cl_{lọc} + Cl_{bài\ xuất} - Cl_{tái\ hấp\ thu}$$

Cl_{cr} = 120 ml/phút

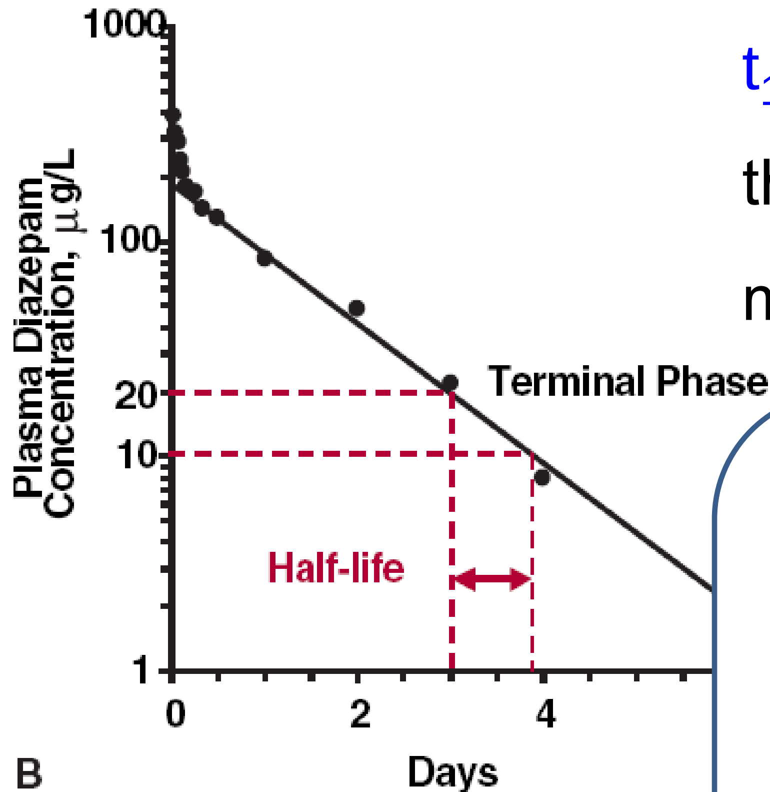
- $Cl_R > Cl_{cr}$: lọc ở cầu thận + bài tiết ở ống thận
- $Cl_R < Cl_{cr}$: lọc ở cầu thận + tái hấp thu ở ống thận
- $Cl_R = Cl_{cr}$: lọc ở cầu thận

hoặc lọc ở cầu thận, bài xuất = tái hấp thu ở

THỜI GIAN BÁN THẢI (t1/2)

- Thời gian bán thải, nửa đời (half life)

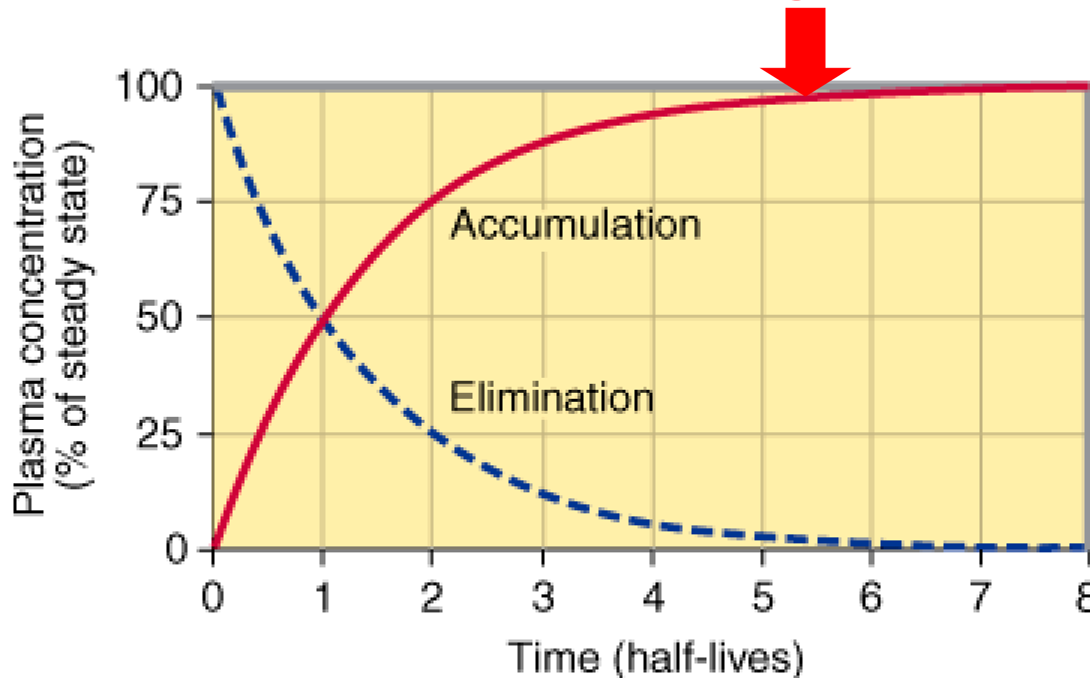
$t_{1/2}$: Là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi còn một nửa



$$t1/2 = \frac{0{,}693 \times V_d}{CL}$$

T1/2 cung cấp thông tin giúp xác định
1/ Tần suất đưa thuốc
2. Thời gian cần thiết để đạt Cpss (nồng độ ổn định trong huyết tương)
3. Thời gian để thuốc thải trừ hoàn toàn ra khỏi cơ thể
4. Nồng độ thuốc trong huyết tương (Cp) ở các thời điểm khác nhau

THỜI GIAN BÁN THẢI (t1/2)



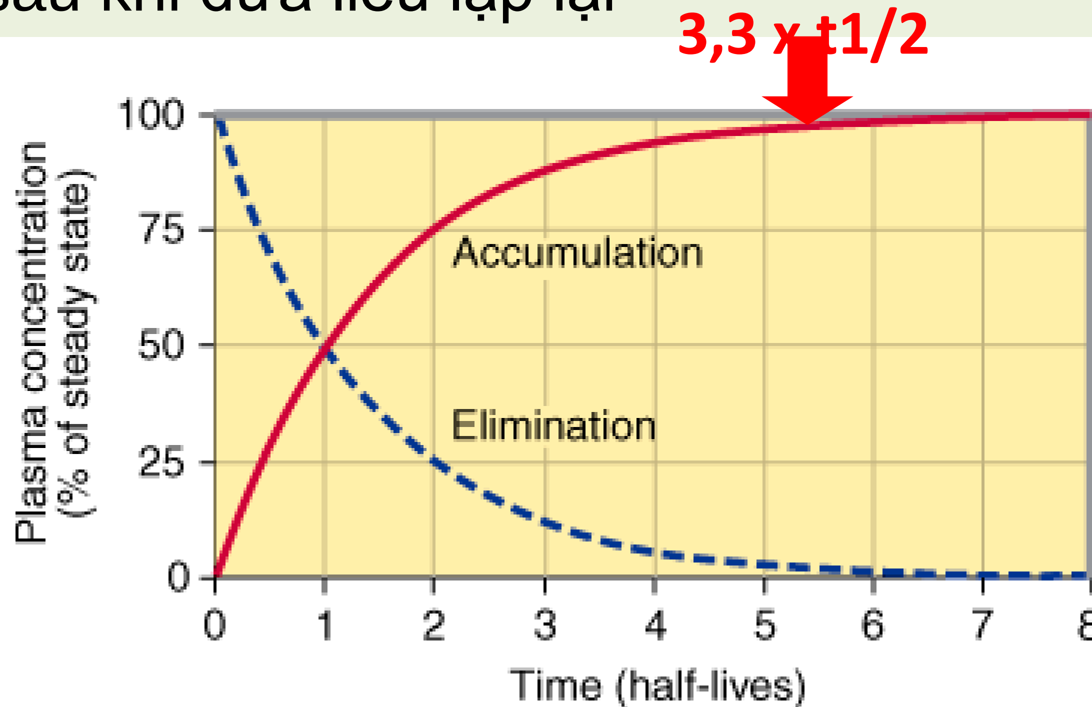
Thuốc truyền tĩnh mạch liên tục

-Trạng thái ổn định: Lượng thuốc đưa vào = lượng thuốc thải trừ trong 1 lần đưa thuốc => thuốc đạt trạng thái ổn định, nồng độ thuốc đạt hằng định trong huyết tương

- Thuốc có t1/2 ngắn nhanh đạt trạng thái ổn định

THỜI GIAN BÁN THẢI (t1/2)

T1/2: thời gian để tích lũy đạt 50% Cpss. Thời gian cần thiết để thuốc đạt nồng độ trạng thái cân bằng là 3,3 t1/2 (90% Cpss) sau khi đưa liều lặp lại



Số lần t1/2	Lượng thuốc tích lũy
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 11th Edition*: http://www.accessmedicine.com

Thuốc truyền tĩnh mạch liên tục

LIỀU TẢI

LiềU cao để thuốc nhanh chóng đạt nồng độ mong muốn trong huyết tương
Liều tải = Vd. Css/F
Thuốc tiêm tĩnh mạch Liều tải = Vd.Css

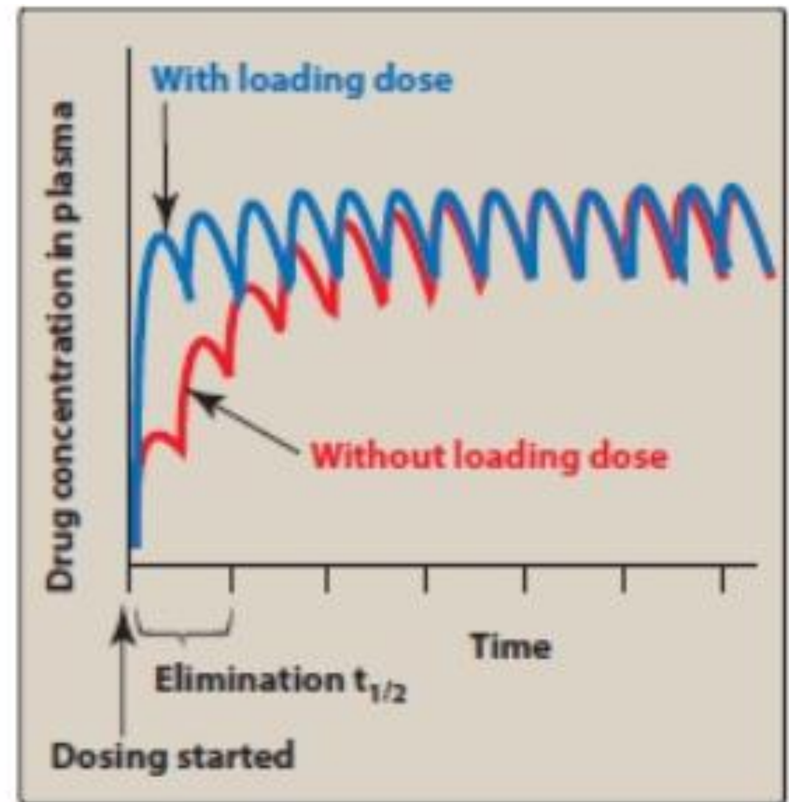
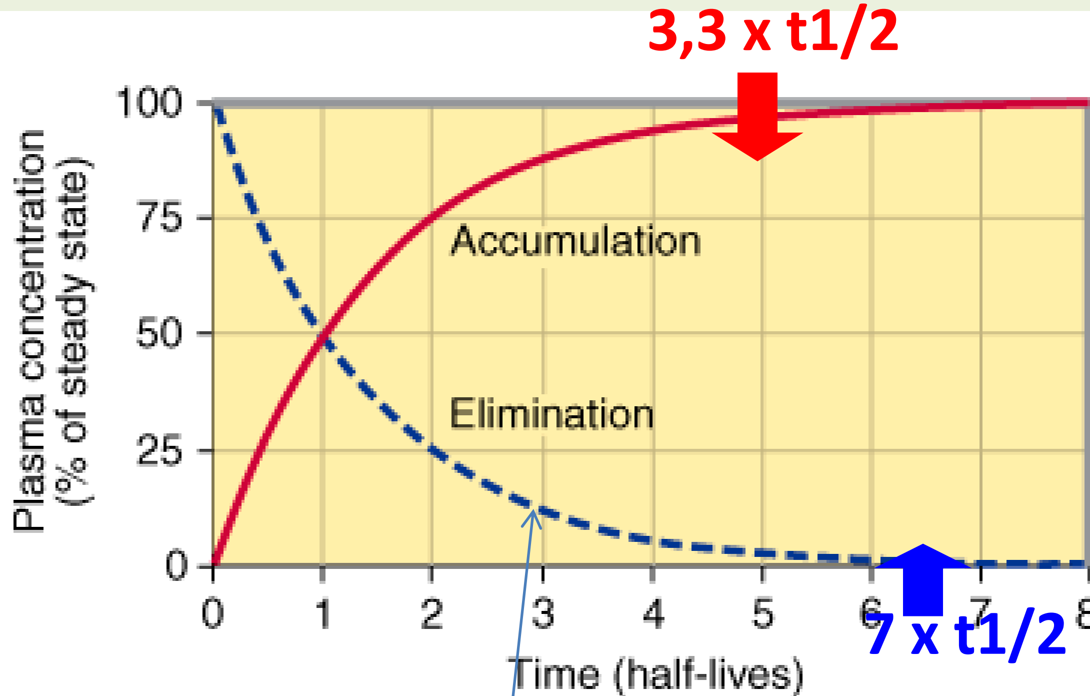


Figure 1.25
Accumulation of drug administered orally without a loading dose and with a single oral loading dose administered at t = 0.

THỜI GIAN BÁN THẢI (t1/2)

Xác định thời gian cần thiết để thuốc thải trừ hoàn toàn ra khỏi cơ thể khi dùng 1 liều duy nhất

3,3 x t1/2

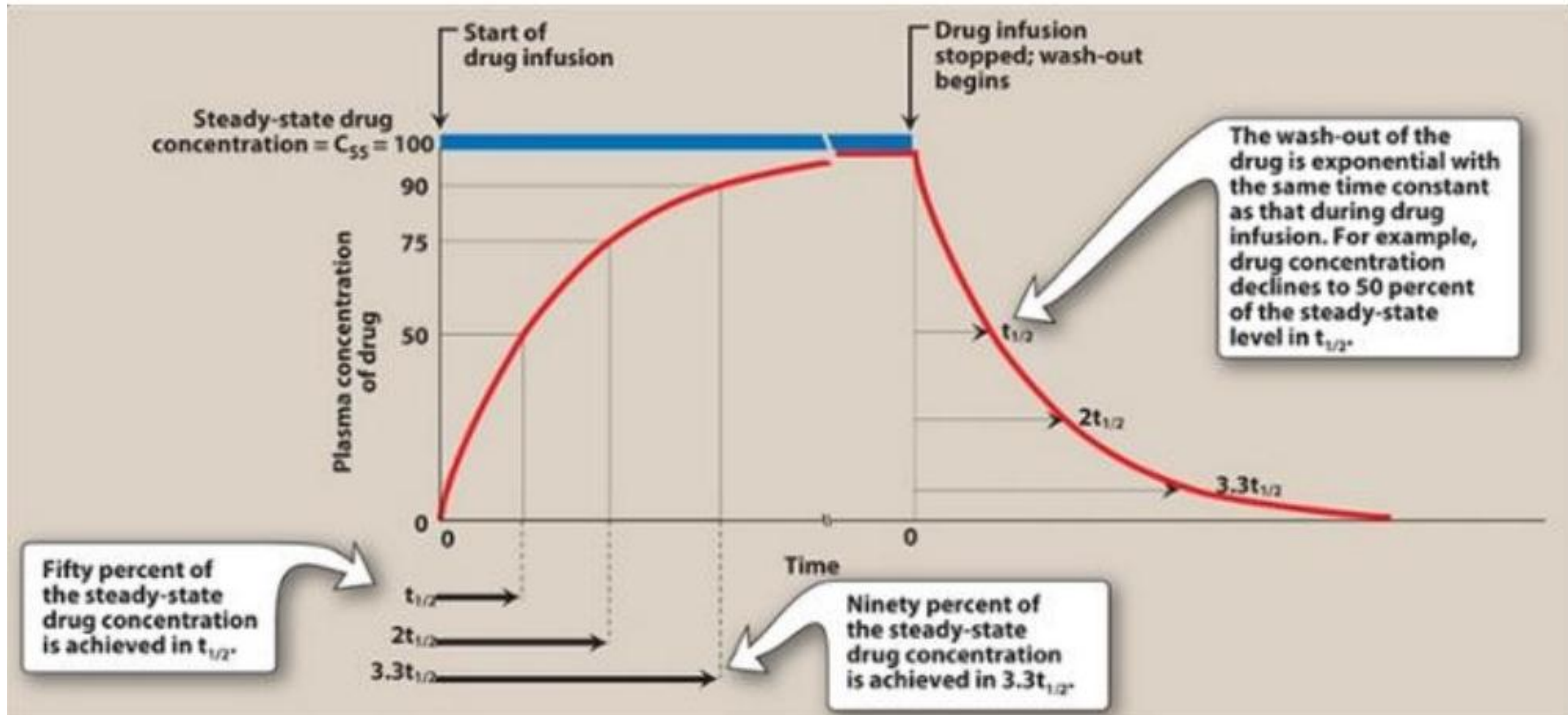


Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharma*
11th Edition: http://www.accessmedicine.com

Thời gian thuốc thải trừ hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau khi ngừng chế độ tiêm truyền (vừa đat tới trạng thái cân bằng)

- Sau 1 t/2 nồng độ thuốc còn 50 %
- Sau 2 t1/2 nồng độ thuốc còn 25 %
- Sau 3 t ½ nồng độ thuốc còn 12,5 %
- Sau 4 t1/2 nồng độ thuốc còn 6,25 %
- Sau 5 t1/2 nồng độ thuốc còn 3,125 %
- Sau 6 t1/2 nồng độ thuốc còn 1,56 %
- Sau 7 t1/2 còn 0,78 %

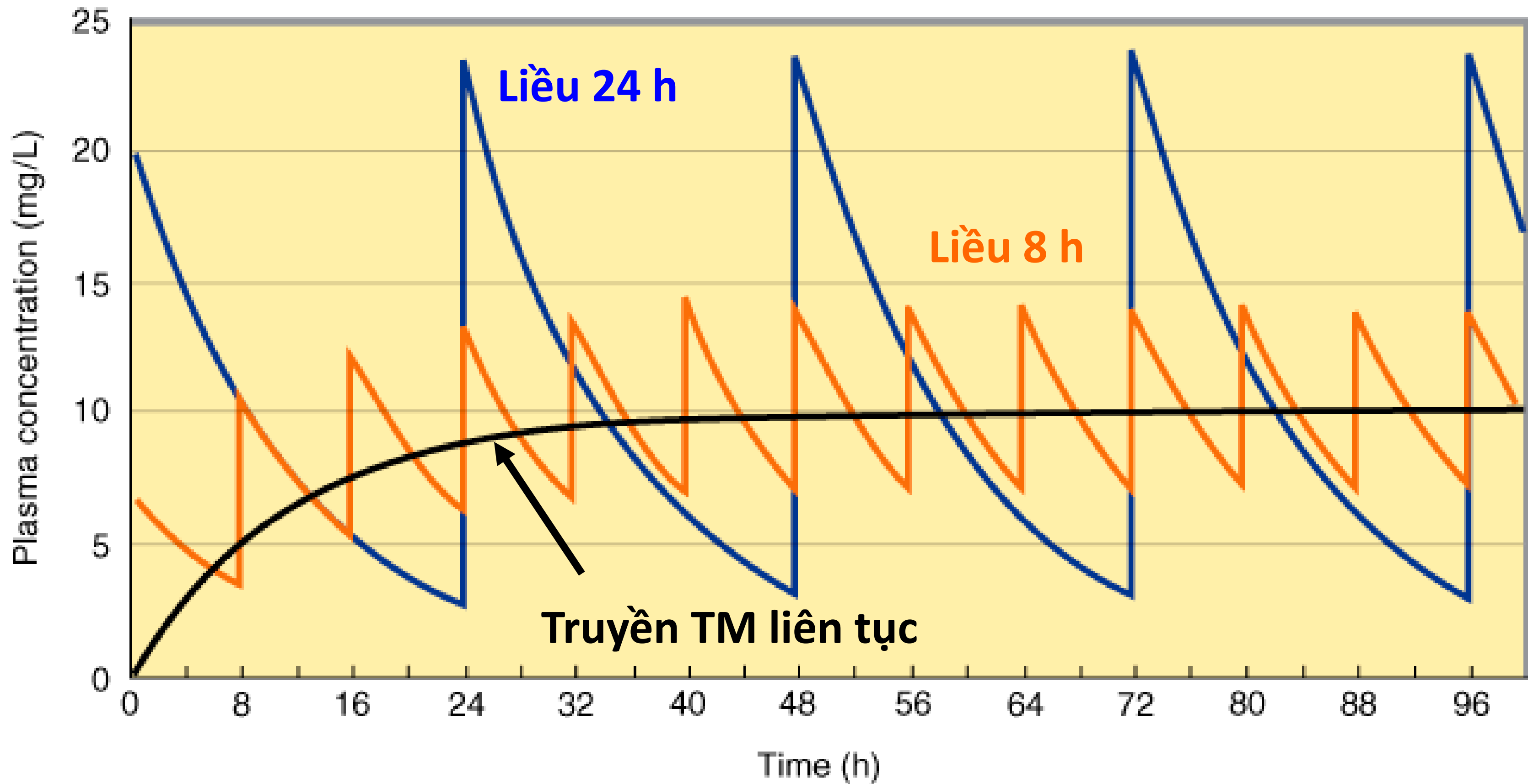
THỜI GIAN BÁN THẢI (t1/2)



THỜI GIAN BÁN THẢI (t1/2)

Xác định nhịp đưa thuốc

Theophyllin



THỜI GIAN BÁN THẢI (t1/2)

Thời gian bán thải và chế độ liều của một số kháng sinh

Kháng sinh	Liều nạp (mg)	Liều duy trì (mg)	Khoảng cách liều (h)	$t_{1/2}$ (h)
Amoxicillin	-	1000	8	1,3
Cefotaxim	-	2000	6	1
Ceftriaxon	-	1000 - 2000	24	8
Ciprofloxacin	-	500 - 750	12	4
Levofloxacin	-	500 - 750	24	8
Moxifloxacin	-	400	24	12
Azithromycin	500	250	24	68

Nguồn: Cunha BA. Antibiotic Essentials. 10^{th} edition 2011